JOSÉ DE RIBAMAR COSTA JUNIOR

**Investigação das modificações na geometria vascular nas
bordas de stents farmacológicos e não-farmacológicos e a
correlação com a composição dos ateromas: estudo seriado
com ultrassom intracoronário e Histologia Virtual®**

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São
Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

São Paulo
2011

JOSÉ DE RIBAMAR COSTA JUNIOR

**Investigação das modificações na geometria vascular nas
bordas de stents farmacológicos e não-farmacológicos e a
correlação com a composição dos ateromas: estudo seriado
com ultrassom intracoronário e Histologia Virtual®**

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São
Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Medicina, Tecnologia e
Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Moraes Rego Sousa

São Paulo
2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Costa Junior, José de Ribamar

Investigação das modificações na geometria vascular nas bordas de stents farmacológicos e não-farmacológicos e a correlação com a composição dos ateromas: estudo seriado com ultrassom intracoronário e Histologia Virtual® /
José de Ribamar Costa Junior. --São Paulo, 2011.

Tese(doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo.

Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia.

Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Moraes Rego Sousa

Descritores: 1. STENTS. 2. STENTS FARMACOLÓGICOS. 3. ULTRASSONOGRRAFIA DE INTERVENÇÃO. 4. HISTOLOGIA VIRTUAL®. 5. PLACA ATEROSCLERÓTICA.

USP/IDPC/Biblioteca/008/1i

Dedicatória

Á Deus, sempre presente em todos os momentos de minha vida

*Aos meus pais José de Ribamar e Conceição, exemplos de amor, retidão e trabalho e
maiores incentivadores de minha busca pelo conhecimento*

*A meu irmão Marcelo, companheiro que mesmo à distância nunca deixou de me
apoiar e estimular*

*À minha esposa Renata, companheira em todos os momentos e minha fonte de
equilíbrio durante esta jornada*

*Às minhas queridas Alexia e Ethel, razões maiores de minha alegria e objetivo final
de minhas realizações*

*À minha sobrinha Giovanna, que com sua incondicional coragem e vontade de viver,
ensinou-me quão “pequenos” podem ser nossos “grandes” desafios do dia-a-dia*

Agradecimentos

À minha esposa Renata, que conduziu com sabedoria e amor nosso lar nos muitos momentos que tive de me ausentar por conta desta e outras empreitadas, além de me apoiar de maneira irrestrita durante toda execução deste projeto

Ao meu orientador, prof. Dr. J. Eduardo Moraes Rego Sousa, por um dia ter visto em mim potencial para fazer parte de sua equipe, além de servir de constante exemplo de trabalho e perseverança na realização de suas metas

Ao meu mentor e amigo Dr. Alexandre Abizaid, por seus sábios conselhos e orientações que ajudaram a me guiar ao longo desta jornada

À prof. Dra. Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa, pela sua dedicação e comprometimento para que a pós-graduação pudesse ser realizada inteiramente em nossa Instituição e por toda a estrutura logística disponibilizada para que as teses pudessem ser executadas

Ao colega e amigo Dimytri Siqueira, pelas horas dedicadas ao planejamento e execução desta tese

Ao meu amigo Daniel Silva Chamié, sem o apoio do qual esta tese não seria concluída

Aos colegas e amigos Ricardo Alves da Costa e Rodolfo Staico, companheiros nesta exaustiva jornada

Aos meus colegas e amigos do serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese, Dr. Fausto Feres, Dr. Sérgio Braga, Dr. Valmir Fontes, Dr. Galo Maldonado, Dr. Manuel Cano, Dr. Luiz Alberto Mattos, Dr. Carlos Pedra e César Esteves pelos ensinamentos, apoio e amizade desde minha formação até a execução deste projeto

Aos cardiologistas clínicos do serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese, em especial Dr. Luiz Fernando Tanajura, Dra. Marinella Centemero e Dra. Áurea Chaves, pela amizade e apoio durante o recrutamento dos pacientes e seguimento clínico dos mesmos

Aos residentes do serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese, que nos motivam diariamente na busca do conhecimento

Aos enfermeiros (as), técnicos (as) e auxiliares de enfermagem que tornam possível nosso trabalho diário no setor de Cardiologia Invasiva, de onde se originou esta pesquisa

À SOCESP, pelo fornecimento de bolsa de pesquisa individual, auxílio fundamental para execução deste projeto

SUMÁRIO

Lista de Símbolos	
Lista de Figuras	
Lista de Tabelas	
Resumo	
Summary	
1 INTRODUÇÃO-----	01
1.1 Métodos de Imagem em Cardiologia Intervencionista-----	04
1.2 O Ultrassom Intracoronário na Detecção de Modificações nas Bordas dos Stents -----	07
1.3 Hipótese -----	09
2 OBJETIVOS-----	10
3 MÉTODOS -----	13
3.1 População do Estudo-----	14
3.2 Delineamento da Pesquisa-----	14
3.2.1 Critérios de Inclusão -----	15
3.2.2 Critérios de Exclusão -----	16
3.3 Avaliação Inicial e Terapêutica-----	18
3.4 Angiografia e Intervenção Coronária Percutânea-----	19
3.5 Ultrassonografia Intracoronária com Histologia Virtual®-----	21
3.5.1 Análise das imagens-----	22
3.6 Evolução Hospitalar e Tardia-----	27
3.7 Definições -----	29
3.8 Análise Estatística-----	31
4 RESULTADOS -----	33
4.1 População do Estudo-----	34
4.2 Características do procedimento -----	37
4.3 Angiografia coronária quantitativa-----	38
4.3.1 Avaliação da borda proximal-----	38
4.3.2 Avaliação da borda distal -----	40
4.4 Ultrassom monocromático-----	41
4.4.1 Análise quantitativa global e subsegmentar da bordas proximais -----	41
4.4.2 Análise quantitativa global e subsegmentar das bordas distais-----	44
4.5 Ultrassom com radiofrequência (Histologia Virtual®)-----	47
4.5.1 Análise da variação na composição do ateroma na borda proximal -----	48
4.5.2 Análise da variação na composição do ateroma na borda distal-----	49
4.5.3 Correlação entre a composição do ateroma e as modificações na geometria arterial das bordas proximais e distais-----	50
4.6 Desfechos clínicos -----	52
5 DISCUSSÃO -----	53

5.1	Considerações preliminares -----	54
5.2	Considerações à respeito da reestenose-----	54
5.3	Stents farmacológicos e reestenose -----	56
5.4	Avaliação com ultrassom monocromático das bordas de stents-	57
5.5	Avaliação com Histologia Virtual™ das bordas de stents-----	61
5.6	Considerações sobre a influência das estatinas na progressão/modificação na composição do ateroma -----	63
5.7	Limitações do estudo-----	65
6	CONCLUSÕES E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS-----	67
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	69

Lista de Símbolos

%	porcentagem
<	menor que
>	maior que
=	igual
±	mais ou menos
kg	kilogramas
cm	centímetro
mm	milímetros
ml	mililitro
mg/dl	miligrama por decilitro
UI	unidades internacionais
Δ	Delta ou diferença entre o valor obtido no reestudo menos o valor obtido no procedimento índice

Lista de Figuras

Figura 1 - Esquema de cores atribuídas pela Histologia Virtual aos componentes do ateroma. Para maiores detalhes sobre acurácia na caracterização destes elementos vide texto-----	06
Figura 2 - Imagem obtida com o programa echoPlaque® 3.0 demonstrando em verde o segmento tratado com stent e em azul as bordas proximais e distais (5 mm de cada lado, a partir do stent). As bordas serão analisadas a cada mm (vide segmento tracejado) e serão delimitados os contornos correspondentes ao vaso (membrana elástica externa) e ao lumen -----	24
Figura 3 - Demonstração do cálculo automático da área da placa e dos volumes vasculares: Após delimitado os contornos do vaso (linha vermelha no corte tomográfico) e do lúmen (linha amarela) a cada mm, o programa echoPlaque 3.0 calcula a área da placa (área do vaso – área do lúmen) e, através da fórmula de Simpson, calcula-se o volume de todo o segmento analisado. Na figura, observamos as medidas correspondentes ao quadro (“frame”) visualizado (linha interrompida em laranja) e as medidas correspondentes a toda a borda proximal, ou seja, análise volumétrica (linha cheia em azul)-----	25
Figura 4 - Exemplo de utilização do programa PcVH 2.2 na análise da histologia Virtual®: À direita, reconstrução longitudinal de toda a corrida do ultrassom. À esquerda imagem do ultrassom em escalas de cinza com seus contornos definidos (em laranja área do vaso e em amarelo área do lúmen). No centro, imagem do mesmo quadro (“frame”), porém com análise de radiofrequência, atribuindo cores e quantificando os quatro elementos componentes do ateroma -----	26
Figura 5 - Variação na área do vaso, luz e placa entre o procedimento índice e o reestudo na borda proximal de stents farmacológicos e não-farmacológicos -----	42
Figura 6 - Variação na área do vaso, luz e placa a cada milímetro da borda proximal e distal de stents farmacológicos e não-farmacológicos-----	44
Figura 7 - Variação na área do vaso, luz e placa entre o procedimento índice e o reestudo na borda distal de stents farmacológicos e não-farmacológicos -----	46

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes -----	36
Tabela 2 - Características do procedimento -----	38
Tabela 3 - Angiografia coronária quantitativa da borda proximal de stents não-farmacológicos e farmacológicos -----	39
Tabela 4 - Angiografia coronária quantitativa da borda distal de stents não-farmacológicos e farmacológicos -----	40
Tabela 5 - Resultados do ultrassom monocromático na borda proximal dos stents farmacológicos e não-farmacológicos -----	41
Tabela 6 - Modificações na geometria vascular da borda proximal de stents farmacológicos e não-farmacológicos: análise sub-segmentar (a cada mm) com ultra-som monocromático-----	43
Tabela 7 - Resultados do ultrassom monocromático na borda distal dos stents farmacológicos e não-farmacológicos -----	45
Tabela 8 - Modificações na geometria vascular da borda distal de stents farmacológicos e não-farmacológicos: análise sub-segmentar (a cada mm) com ultra-som monocromático-----	47
Tabela 9 - Resultados do ultrassom com radiofrequência (Histologia Virtual®) na borda proximal dos stents farmacológicos e não-farmacológicos-----	49
Tabela 10 - Resultados do ultrassom com radiofrequência (Histologia Virtual®) na borda distal dos stents farmacológicos e não-farmacológicos -----	50
Tabela 11 - Correlação entre os componentes do ateroma nas bordas dos stents no procedimento índice e a variação (Δ) na área do vaso, luz e placa-----	51
Tabela 12 - Correlação entre a variação no % dos componentes do ateroma (% no reestudo menos % no procedimento	

índice) nas bordas dos stents e a variação na área do
vaso, luz e placa ----- 52

RESUMO

COSTA JR, JR. Investigação das modificações na geometria vascular nas bordas de stents farmacológicos e não-farmacológicos e a correlação com a composição dos ateromas: estudo seriado com ultrassom intracoronário e Histologia Virtual® [tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São Paulo; 2011. 81p.

Até o momento, pouco se sabe sobre a influência da modificação na composição do ateroma nas bordas dos stents e a ocorrência de alterações na geometria vascular. Este estudo objetiva correlacionar, utilizando de maneira seriada (pós-implante do stent e reestudo aos nove meses) o ultrassom monocromático e a Histologia Virtual®, as modificações na composição dos ateromas nas bordas proximais e distais de stents não-farmacológicos e farmacológicos e as alterações ocorridas nas dimensões do vaso, luz e placa que possam explicar a ocorrência da reestenose nestes segmentos. Estudo prospectivo, de centro único, que randomizou (1:1) pacientes com síndrome coronária aguda para receberem stents não-farmacológicos (Driver®, n=20 pacientes) ou farmacológicos (Cypher®, n=20 pacientes). Após a realização do procedimento, todos os pacientes submeteram-se a avaliação com ultrassom e Histologia Virtual®, que foi repetido ao final de nove meses de seguimento. O objetivo primário foi avaliar as modificações na área do vaso, luz e placa ao ultrassom e na composição do ateroma pela Histologia Virtual® no período entre o implante e o reestudo, buscando correlacionar as alterações no ateroma com as modificações na geometria vascular. Observou-se que na borda proximal, stents farmacológicos e não-farmacológicos tem um comportamento semelhante na avaliação ultrassonográfica, com tendência a remodelamento expansivo da área do vaso para compensar o crescimento na área da placa. Por outro lado, na borda distal, há menor crescimento da área da placa entre os pacientes tratados com stents farmacológicos, resultando em maior área da luz no reestudo de nove meses. Do ponto de vista da análise com Histologia virtual, nos dois grupos e em ambas as bordas houve redução do componente fibroso e núcleo necrótico com aumento no conteúdo fibro-lipídico. Observou-se ainda importante correlação entre a variação do componente fibrótico e o aumento na área da placa ($r=0.78$, $p=0.01$). O uso de stents farmacológicos não se correlaciona com “efeito de borda”. Ao contrário, parece haver menor crescimento da placa na borda distal destas endopróteses quando comparadas às sem fármaco. A modificação na composição do ateroma, com aumento do conteúdo fibro-lipídico pode explicar em parte estes achados.

Descritores: Stents. Stents farmacológicos. Ultrassonografia de intervenção. Histologia virtual®. Placa aterosclerótica.

SUMMARY

COSTA JR, JR. Investigation of the modifications in vascular geometry at the edges of bare-metal and drug-eluting stents and the correlation of modifications in plaque composition: A serial with grey-scale intravascular ultrasound and Virtual Histology™ [thesis]. São Paulo: "Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Affiliated to Universidade de São Paulo"; 2011. 81p.

To the present, little is known about the correlation between modifications in plaque composition at stent edges and the changes in vessel geometry. This study sought to evaluate, by serial grey-scale intravascular ultrasound (IVUS) and Virtual Histology™, the modifications in plaque composition at the edges of drug-eluting and bare-metal stents and the correlation of these findings with changes in the measurements of vessel, lumen and plaque area at those segments. Single-center, prospective and randomized (1:1) evaluation of 40 patients with acute coronary syndrome treated with bare-metal (Driver™, n=20 patients) or drug-eluting stents (Cypher™, n=20 patients). Following stent deployment, all individuals underwent gray scale IVUS and Virtual Histology™ evaluation, which were repeated at nine months. Primary endpoint included the modification in vessel, lumen and plaque area and in the composition of the plaque in the mean time between the baseline and follow-up procedure. Additionally, we tried to determine a correlation between plaque composition variation and changes in vessel geometry. At the proximal edge of both drug-eluting and bare-metal stents there was a trend to positive vessel remodeling which compensated the modest increase in plaque area. At the distal edge, patients treated with drug-eluting stents had less plaque growth resulting in a larger lumen area at follow-up. By Virtual Histology, there was a marked reduction in the % of fibrotic tissue and necrotic core in both edges of the two stents and a positive, strong correlation was seen between increase in % of fibrofatty component and augmentation in plaque area ($r=0.78$, $p=0.01$). The use of drug-eluting stents was not associated with "edge effect". On the contrary, patients treated with these devices experienced less plaque growth, especially at the distal edge of the stents. Modifications in plaque composition, with increase in fibrofatty content, might partially explain these findings.

Descriptors: Stents. Drug-eluting stents. Intervention ultrasound. Virtual histology®. Atherosclerotic plaque.

Introdução

A partir do final da década de 80, o advento dos stents para o tratamento de obstruções no leito coronariano revolucionou a terapêutica da doença aterosclerótica. O uso destes dispositivos reduziu significativamente a retração elástica e o remodelamento negativo, dois importantes mecanismos responsáveis pelo insucesso da terapêutica percutânea com cateter-balão¹⁻³. Mais recentemente, a introdução dos stents farmacológicos e a marcante supressão da hiperplasia neointimal em seu interior consolidaram sua utilização como tratamento de escolha na abordagem percutânea da doença coronária, ampliando seu cenário de aplicação clínica. Entretanto, o uso destas endopróteses não impedia a progressão da doença aterosclerótica em outras artérias e nem mesmo em outros segmentos do vaso tratado. Logo se observou que a despeito dos bons resultados obtidos no segmento recoberto com o stent, alguns pacientes desenvolviam, nos meses seguintes à intervenção percutânea, importante obstrução nos segmentos imediatamente adjacentes a endoprótese metálica, caracterizando a reestenose de borda (presença de placa aterosclerótica obstrutiva no segmento de 5 mm de extensão a partir da extremidade proximal ou distal do stent).

Várias hipóteses foram aventadas para explicar tal ocorrência. Dentre elas, três merecem destaque:

- 1- Não cobertura completa da lesão aterosclerótica: o uso mais difundido da ultrassonografia intracoronária permitiu-nos compreender que não raramente lesões ateroscleróticas significantes, não visualizadas à angiografia bi-dimensional, permaneciam sem serem tratadas ^{4,5}.
- 2- “Trauma” nas bordas dos stents: na década de 90, com a difusão das técnicas de liberação dos stents utilizando alta pressão, reduziram-se de maneira significativa as taxas de oclusão aguda e subaguda destas endopróteses e pôde-se em fim suspender o uso dos cumarínicos como terapêutica farmacológica no pós-implante das mesmas. Entretanto, sabe-se que as endopróteses metálicas ainda hoje utilizadas são “montadas” sobre cateteres-balões em geral de 0,5 a 1,0 mm mais extensos que as referidas endopróteses. Embora nas suas extremidades estes cateteres-balão tenham uma conformação mais afilada que reduz o contato dos mesmos com a parede do vaso não recoberta com o stent, estudos histopatológicos em modelos *ex-vivos*⁶ e com ultrassom *in vivo* possibilitaram-nos observar que a liberação de stents com alta pressão freqüentemente se associa a “barotrauma” nas bordas dos mesmos, ou seja, ação mecânica do balão em segmentos fora do limite da endoprótese. Ainda que este “barotrauma” seja na grande maioria das vezes mínimo e imperceptível à angiografia, é possível que a partir daí possam iniciar-se reações

inflamatórias que culminariam com alteração na composição e geometria vascular naqueles segmentos, levando ao desenvolvimento da denominada reestenose de borda.

- 3- O próprio stent com sua estrutura metálica pode, em alguns casos, agir como um “corpo estranho”, induzindo reações inflamatórias locais e levando à hiperproliferação neointimal⁷.

1.1 Métodos de Imagem em Cardiologia Intervencionista

A aterosclerose é tida como uma doença crônica de caráter progressivo representada pelo acúmulo contínuo de placas ateromatosas na parede das artérias. Para avaliar sua progressão, diferentes métodos de imagem foram desenvolvidos.

Tradicionalmente a angiografia coronária quantitativa foi a primeira das modalidades de imagem utilizada para tal propósito⁸⁻¹⁰. Entretanto, logo se compreendeu que a aterosclerose não é uma doença da luz vascular e que a angiografia, por se tratar de uma representação bi-dimensional da silhueta do lúmen vascular, apresenta nítida limitação no sentido de avaliar a parede arterial¹¹. Acrescenta-se a isso, o fato de que a doença aterosclerótica durante sua fase inicial de progressão, muitas vezes leva a membrana elástica externa da coronária a remodelar-se positivamente como forma de manter as dimensões do lúmen vascular, permitindo acúmulo de razoável quantidade de placa ateromatosa antes que o paciente venha a desenvolver sintomatologia de isquemia coronária. Este fenômeno descrito

inicialmente por Glagov¹² é comumente subestimado à angiografia coronária quantitativa.

No final da década de 80 o ultrassom intracoronário em escalas de cinza foi desenvolvido com o propósito de gerar imagens de alta definição da parede arterial. Sua aplicação em diferentes cenários clínicos revolucionou nossa compreensão da história natural da doença aterosclerótica. Pela primeira vez puderam-se confirmar *in vivo* muitos dos relatos de necropsias, em particular no que se refere ao remodelamento vascular e à progressão da placa aterosclerótica¹³. Observou-se que diferentes tipos de remodelamento vascular se correlacionam com distintas apresentações clínicas da doença aterosclerótica coronária. Por exemplo, a presença de remodelamento arterial positivo é mais freqüentemente percebido nas síndromes coronária agudas, ao passo que o remodelamento negativo se faz mais evidente nos quadros de angina estável.

Apesar da elevada precisão deste método de imagem em identificar as camadas que compõem a parede vascular (adventícia, membrana elástica externa, íntima, etc.), a ultrassonografia intracoronária em escalas de cinza também possui algumas limitações, sendo uma das mais importantes sua restrita capacidade de caracterizar a composição do ateroma. Identificando apenas mudanças nas dimensões vasculares, o ultrassom monocromático pode subestimar os potenciais efeitos que uma determinada intervenção possa exercer sobre o ateroma.

Em 2002, Nair et al. validaram pela primeira vez, em artérias de cadáveres humanos, a Histologia Virtual® (Volcano Therapeutics, Rancho

Cordova, EUA), uma nova modalidade de imagem intracoronária também baseada na análise da onda ultra-sonográfica¹⁴⁻¹⁶. A caracterização da placa aterosclerótica neste sistema baseia-se na análise integral do sinal emitido pelo cateter de ultrassom e refletido pelo vaso, e não somente na análise da amplitude deste sinal, como ocorre com a ultrassonografia em escala de cinza.

Com a utilização da Histologia Virtual[®] podemos identificar com elevada acurácia quatro componentes básicos do ateroma¹⁷: componente fibroso (acurácia de 87%), componente fibro-lipídico (acurácia de 87%), cálcio denso (acurácia de 96%) e, de especial interesse, núcleo necrótico (acurácia de 88%). Na reconstrução das imagens, os quatro elementos acima mencionados são caracterizados por diferentes cores (figura 1): verde-escuro (componente fibrótico), verde claro (componente fibro-lipídico), branco (cálcio denso) e vermelho (núcleo necrótico).

FIGURA 1. Esquema de cores atribuídas pela Histologia Virtual aos componentes do ateroma. Para maiores detalhes sobre acurácia na caracterização destes elementos vide texto.

Ainda, a análise dos sinais de radiofrequência tem como potencial benefício minimizar a variabilidade da leitura e interpretação das imagens do ultrassom entre diferentes observadores, outra importante limitação da ultrassonografia em escalas de cinza.

1.2 O Ultrassom Intracoronário na Detecção de Modificações nas Bordas dos Stents

Vários trabalhos com ultrassonografia em escalas de cinza investigaram as modificações da geometria vascular (remodelamento) nas bordas de stent não-farmacológicos e farmacológicos ocorridas entre o período imediatamente após o implante do stent (procedimento de base) e no seguimento angiográfico mais tardio (seis a nove meses).

De modo geral, tanto com stents farmacológicos como com stents não-farmacológicos há uma tendência a ocorrência de aumento da área da membrana elástica nesse período, como forma de compensar o aumento da área da placa que em geral ocorre nestes segmentos¹⁸⁻²². Por sua vez, a área da luz vascular (lúmen coronário) tem comportamento distinto a depender da borda (proximal ou distal) e do tipo de stent implantado (com ou sem fármaco). Nas bordas proximais ocorre aumento da área da membrana elástica externa em proporção similar ao incremento na área da placa, resultando em manutenção da área luminal, tanto após emprego de stents não-farmacológicos como farmacológicos^{20,22}. Entretanto, na borda distal, após uso de stents não-farmacológicos, observa-se com frequência a

combinação do aumento na área da placa e redução na área da membrana elástica externa (remodelamento arterial negativo), resultando em diminuição da área luminal²². Com o implante de stents farmacológicos, efeito contrário foi demonstrado em algumas análises, ou seja, haveria um menor incremento na área da placa, com manutenção ou discreto aumento da área da membrana elástica externa, resultado em incremento na área do luminal. Estudos experimentais postulam que o fármaco anti-proliferativo contido nestes dispositivos poderia ser “lavado” em direção às porções mais distais do vaso, explicando em parte tais achados²³.

Cabe ressaltar que embora por definição se considere segmentos de referência, os cinco milímetros a partir das bordas do stent, essas modificações acima descritas são observadas, sobretudo nos dois a três milímetros imediatamente adjacentes ao stent, quando se realiza análise subsegmentar (a cada milímetro).

A despeito destas informações baseadas em análise seriada com ultrassom em escalas de cinza, ainda há algumas questões não respondidas: 1) qual o papel da composição histológica dos ateromas situados nos seguimentos de referência (bordas) no momento da intervenção (procedimento índice) nas alterações que se processam na geometria vascular após o implante de stents com e sem fármaco?; 2) como varia a composição do tecido na borda dos stents farmacológicos e não-farmacológicos no período entre o procedimento e a avaliação invasiva tardia e qual a influência desta variação nas alterações da geometria vascular observadas no ultrassom monocromático?

É sabida a limitação da ultrassonografia em escalas de cinza em definir a composição do ateroma, havendo baixa acurácia do método quando comparado à histologia convencional. Neste cenário, a Histologia Virtual® pode ter papel relevante em definir se ocorre significativa alteração no conteúdo do ateroma (por exemplo, incremento de tecido fibrótico em detrimento de fibro-lipídico ou necrótico) que possa justificar as alterações observadas em estudos prévios com ultrassom monocromático.

1.3 Hipótese

A hipótese desta investigação é a de que a análise combinada do ultrassom intracoronário monocromático com a Histologia Virtual® possa, mediante a identificação das alterações na geometria arterial (remodelamento vascular) bem como através da caracterização e quantificação dos componentes da placa aterosclerótica, identificar possíveis mecanismos implicados na ocorrência de reestenose nos segmentos de bordas de stents farmacológicos e não-farmacológicos.

Objetivos

A presente investigação tem como objetivos:

- a) Avaliar e comparar as alterações na geometria arterial (remodelamento vascular) no segmento compreendido pelos 5 mm proximal e distal à borda de stents farmacológicos vs. não-farmacológicos;
- b) Avaliar e comparar alterações na composição dos ateromas presentes no segmento compreendido pelos 5 mm proximal e distal à borda de stents farmacológicos vs. não-farmacológicos;
- c) Avaliar a correlação entre a composição do ateroma na borda proximal e distal de stents farmacológicos e não-farmacológicos durante o procedimento índice com as alterações na geometria vascular (remodelamento) ocorridas neste seguimento.
- d) Avaliar a correlação entre a modificação na composição do ateroma na borda proximal e distal de stents farmacológicos e não-farmacológicos com as alterações na geometria vascular (remodelamento) ocorridas neste seguimento.

Constitui objetivo secundário:

- a) Determinar a associação entre as variáveis clínicas, angiográficas e ultrassonográficas com a ocorrência de reestenose nas bordas após implante de stents farmacológicos e não-farmacológicos.

Métodos

3.1 População do Estudo

No período de setembro de 2008 a setembro de 2009, pacientes com síndrome coronária aguda submetidos à cinecoronariografia conforme indicação clínica, foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão para participar da presente investigação.

O estudo foi realizado na Seção de Angioplastia Coronária do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, e foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, estando de acordo com a Declaração de Helsinki para pesquisa em humanos. Todos os pacientes receberam informações sobre os objetivos, os procedimentos a serem realizados e os riscos inerentes à investigação, tendo de livre arbítrio consentido em participar do presente protocolo.

3.2 Delineamento da Pesquisa

Trata-se de um estudo prospectivo, unicêntrico, onde os pacientes foram randomizados na razão de 1:1 para receberem stent não-farmacológico (Driver[®], Medtronic Vascular, Inc., Santa Rosa, EUA) ou stent farmacológico (Cypher[®], Cordis Corp. Miami Lakes, EUA). Ambos os stents

têm seu uso autorizado pelo órgão regulatório do Brasil (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA).

3.2.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos nesta análise pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, que preenchiam todos os critérios abaixo:

- a) Presença de síndrome coronária aguda com ou sem supra-desnívelamento do segmento ST;
- b) Presença de lesão coronária primária caracterizada por: 1) obstrução > 50 % da luz vascular pela avaliação visual, 2) extensão da lesão < 18 mm, 3) localizada em vasos maiores que 2,5 mm, 4) considerada culpada pelo quadro clínico apresentado, conforme as evidências eletrocardiográficas, de alterações da contratilidade ventricular ou angiográficas. Dado o objetivo primário da investigação, a presença de segmento de 5mm proximal e distal ao segmento coberto com o stent fazia-se necessária para inclusão do paciente. O indivíduo só era incluído após tratamento com sucesso da lesão coronária. Sucesso foi definido pela presença de lesão residual intra stent inferior a 20% e de fluxo coronário anterógrado TIMI III, na ausência de dissecções e outras complicações cardíacas maiores;
- c) Disponibilidade do paciente em retornar para acompanhamento clínico após a intervenção coronária, concordando em ser

submetido à nova coronariografia e ultrassom intracoronário conforme o protocolo de pesquisa;

- d) Assinatura do termo de consentimento pelo paciente.

Para inclusão neste protocolo, a intervenção coronária percutânea deveria ser realizada dentro dos primeiros 30 dias do evento agudo que motivou a internação do paciente.

3.2.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos deste estudo pacientes que preenchiam pelo menos um dos critérios abaixo:

- a) Pacientes com quadro clínico de angina estável ou isquemia silenciosa;
- b) Pacientes com infarto agudo do miocárdio com supra-desnívelamento do segmento ST submetidos à angioplastia primária ou de resgate;
- c) Pacientes portadores de disfunção ventricular grave (fração de ejeção < 30%);
- d) Pacientes portadores de disfunção renal importante (creatinina sérica $\geq 2,0$ mg/dl);
- e) Presença de choque cardiogênico;

- f) Hipotensão refratária ou insuficiência cardíaca grave que necessite ventilação mecânica assistida, drogas inotrópicas positivas e/ou balão de contra-pulsção intra-aórtico;
- g) Paciente com conhecida alergia, hipersensibilidade ou contra-indicação a qualquer dos seguintes itens: aspirina, heparina, tienopiridínicos e/ou contraste;
- h) Paciente com história prévia de diátese hemorrágica, coagulopatias ou que se recuse a receber transfusão de hemoderivados caso necessário;
- i) Paciente que tenha apresentado sangramento gastro-intestinal ou urinário importantes nos seis meses anteriores ao procedimento percutâneo atual;
- j) Paciente que tenha apresentado acidente vascular cerebral (isquêmico ou hemorrágico) ou isquemia cerebral transitória nos seis meses anteriores ao procedimento percutâneo atual;
- k) Paciente que apresente expectativa de vida inferior a dois anos;
- l) Presença de lesão aterosclerótica significativa (> 50% à angiografia coronária quantitativa) em outro vaso que não o que se planeja tratar;
- m) Presença de lesão aterosclerótica significativa (> 50% à angiografia coronária quantitativa) em tronco de coronária esquerda ou em enxertos do tipo venoso ou arterial;
- n) Lesões localizadas em seguimento ostial e/ou impossibilidade de obter imagem de pelo menos 5 mm proximal ou distal a borda do

stent (por exemplo, pela presença de ramo secundário Δ 2,0mm à angiografia);

- o) Presença de trombo intracoronário no sítio da intervenção;
- p) Pacientes do sexo feminino que estejam grávidas ou planejem engravidar no período de um ano a contar da data do procedimento inicial;
- q) Obtenção de imagem de ultrassom convencional e/ou Histologia Virtual[®] consideradas inadequadas para análise em qualquer um dos estudos realizados;
- r) Paciente incapacitado de assinar o termo de consentimento ou que se recuse a assinar o mesmo.

3.3 Avaliação Inicial e Terapêutica

Previamente à intervenção coronária, todos os pacientes eram submetidos à avaliação clínica, eletrocardiográfica e laboratorial. Amostras de sangue periférico eram coletadas para dosagens de hemograma, uréia e creatinina, glicemia, marcadores bioquímicos de necrose miocárdica (CK, CK MB e troponina I), colesterol total e frações e triglicerídes.

Por constituírem casuística de pacientes com síndromes coronárias agudas, foi freqüente a prescrição de medicamentos com ação anti-agregante plaquetária (aspirina e clopidogrel) previamente à coronariografia. Em casos eletivos, aspirina 100mg - 200mg / dia e clopidogrel 75mg / dia

(com dose de ataque de 300-600mg) eram prescritos na véspera da intervenção e mantidos por período mínimo de 12 meses após o procedimento – independentemente do tipo de stent utilizado.

3.4 Angiografia e Intervenção Coronária Percutânea

Os procedimentos percutâneos foram realizados seguindo-se a rotina do serviço de Angioplastia Coronária do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e em conformidade com as diretrizes nacionais e internacionais.

Em todos os casos realizou-se o procedimento diagnóstico e terapêutico com emprego apenas de anestesia local (xilocaína 2%), sem necessidade de sedação do paciente. Os procedimentos percutâneos foram realizados com introdutores 6F, predominantemente pela via femoral direita. Após obtenção do acesso vascular, procedeu-se a canulação seletiva da coronária e realização de cinecoronariografia e ventriculografia basais.

Findo o procedimento diagnóstico e identificadas características clínicas e angiográficas propícias a inclusão do paciente neste protocolo, procedeu-se a explicação das características do estudo ao mesmo, para obtenção do seu termo de consentimento livre e esclarecido. Não foram realizados procedimentos *ad hoc* neste estudo. Na grande maioria dos casos o procedimento de intervenção percutânea foi realizado no dia seguinte ao exame diagnóstico, aceitando-se um intervalo não superior a uma semana para execução do mesmo.

Antes da realização da intervenção percutânea procedeu-se a administração de nitroglicerina na dose de 100-200 µg e heparina não-fractionada (100UI/kg) a fim de manter o TCA entre 250 - 350 segundos.

Os procedimentos de revascularização foram realizados visando obtenção de implante ótimo de stents à análise angiográfica. A relação stent / artéria dever-se-ia manter entre 1,0 e 1,2. Uma vez que se realizou avaliação da lesão com ultrassom intracoronário imediatamente pré e pós intervenção, fez-se uso desta ferramenta de imagem também para guiar o procedimento, auxiliando na seleção do material a ser utilizado na intervenção (tipo e dimensões dos balões e stents) e, sobretudo para avaliar os resultados e detectar possíveis complicações (dissecções de bordas, inadequada expansão/aposição, etc.). É importante ressaltar que embora fosse finalidade do protocolo avaliar modificações na geometria vascular (remodelamento) e na composição dos ateromas residuais nas bordas dos stents, sempre se objetivou “ancorar” os stents em seguimentos com mínima carga de placa à ultrassonografia, não sendo permitidas lesões residuais nas bordas que contivessem carga de placa superior a 50% ao ultrassom.

Dois tipos de stents foram utilizados nesta pesquisa, na razão de 1:1. A randomização foi feita por meio de envelopes lacrados, preparados por indivíduos alheios ao estudo. O sorteio do tipo de stent a ser implantado ocorria somente após a realização do ultrassom intracoronário pré-intervenção.

O stent não-farmacológico implantado foi o Driver[®], o qual é feito a partir de liga de cobalto e tem seu uso clínico aprovado em nosso país. O

stent farmacológico utilizado foi o Cypher[®]. Esse sistema compreende uma plataforma metálica (Bx Velocity[®]) em combinação com um polímero que transporta a medicação anti-proliferativa, que no caso é o Sirolimus.

3.5 Ultrassonografia Intracoronária com Histologia Virtual[®]

Para realização deste protocolo utilizou-se o sistema de ultrassom intravascular In Vision Gold[®] (Volcano Therapeutics, Rancho Cordova, EUA), que permite a aquisição simultânea de imagens ultra-sonográficas digitalizadas em escalas de cinza e de Histologia Virtual[®]. Para tal finalidade utilizou-se o cateter eletrônico de ultrassonografia intracoronária Eagle Eye Gold[®] (Volcano Therapeutics, Rancho Cordova, EUA), que possui 64 cristais piezoelétricos em sua extremidade distal, os quais são seqüencialmente ativados para obtenção de imagens. Este cateter possui uma frequência de 20 MHz e diâmetro externo de 2,9F, sendo introduzido na artéria através de um sistema de troca rápida sobre uma corda guia convencional, de 0,014 polegadas. É importante notar que, para aquisição de todos os parâmetros usados para estudo de Histologia Virtual[®], a obtenção das imagens de ultrassom foi realizada com o sistema conectado ao eletrocardiograma do paciente. O modo de Histologia Virtual[®] utiliza-se das imagens monocromáticas mais próximas temporalmente aos picos da onda R (taxa de aquisição de 1 quadro/batimento cardíaco) e a partir daí analisa o sinal de radiofrequência para caracterizar a placa aterosclerótica.

Por se tratar de um cateter eletrônico, após sua inserção na coronária realizava-se, em segmento considerado “normal” (sem placa aterosclerótica relevante) uma subtração do chamado ringdown (halo claro em torno do cateter de ultrassom fruto da oscilação acústica do transdutor). Uma vez realizado este procedimento, posicionava-se o cateter pelo menos 10 mm distal à borda do stent implantado. A retirada do cateter era realizada por tração (“pullback”) automático na velocidade de 0,5mm/segundos com auxílio do dispositivo R100 (Volcano Therapeutics, Rancho Cordova, EUA). A retirada do cateter era feita de forma uniforme estendendo-se até o óstio do vaso alvo (no caso da artéria descendente anterior ou circunflexa, a corrida do ultrassom estendia-se até o óstio do tronco da coronária esquerda).

Os mesmos procedimentos acima descritos foram realizados no reestudo aos nove meses do implante do stent. Caso o paciente apresentasse indicação para realização de nova cinecoronariografia antes do período previamente estabelecido, realizava-se estudo com Histologia Virtual® quando da nova cinecoronariografia.

3.5.1 Análise das imagens

As imagens foram arquivadas em mídia digital e analisadas por dois operadores experientes no método e alheios ao tipo de stent implantado e outras características do procedimento. Testes de variabilidade inter e intra-

observador foram conduzidos e apresentados concomitante aos resultados do estudo.

Para análise das imagens de ultrassonografia em escalas de cinza utilizou-se o programa *echoPlaque*® 3.0 (INDEC Medical Systems, Santa Clara, EUA). Foi realizada análise dos 5mm adjacentes à borda proximal e distal do stent. A cada mm foi demarcado manualmente a área da membrana elástica externa (MEE) e do lúmen (Figura 2). A área da placa + íntima é automaticamente calculada pelo programa pela subtração da área da MEE – área do lúmen. Na presente investigação, ao invés da análise volumétrica de todo seguimento de borda, optamos por reportar a análise subsegmentar, a cada 1mm à partir da extremidade distal e proximal da endoprótese (Figura 3).

Todas as análises foram realizadas por conforme recomendação internacional para análise de ultrassom intracoronário²⁴.

FIGURA 2. Imagem obtida com o programa echoPlaque® 3.0 demonstrando em verde o segmento tratado com stent e em azul as bordas proximais e distais (5 mm de cada lado, a partir do stent). As bordas foram analisadas a cada mm (vide segmento tracejado) e foram delimitados os contornos correspondentes ao vaso (membrana elástica externa) e ao lumen.

FIGURA 3. Demonstração do cálculo automático da área da placa e dos volumes vasculares: Depois de delimitados os contornos do vaso (linha vermelha no corte tomográfico) e do lúmen (linha amarela) a cada mm, o programa echoPlaque 3.0 infere a área da placa (área do vaso – área do lúmen). Na figura, observamos as medidas correspondentes ao quadro (“frame”) visualizado (linha interrompida em laranja).

Para análise das imagens de Histologia Virtual[®] utilizou-se o programa *PcVH 2.2* (Volcano Therapeutics, Rancho Cordova, EUA). É necessário destacar que o número de quadros registrados durante a aquisição da Histologia Virtual[®] é inferior ao do ultrassom em escalas de cinza (a Histologia Virtual[®], conforme mencionado utiliza sinais obtidos apenas no pico da onda “R” do ECG do paciente), portanto, não há direta

correspondência das imagens. Para análise da Histologia Virtual[®], após abertura do caso arquivado em DVD, selecionou-se a corrida a ser analisada (pós- intervenção ou reestudo) e, com auxílio da reconstrução em eixo longitudinal, delimitou-se a região de interesse a ser analisada (figura 4).

FIGURA 4. Exemplo de utilização do programa PcVH 2.2 na análise da histologia Virtual[®]: À direita, reconstrução longitudinal de toda a corrida do ultrassom. À esquerda imagem do ultrassom em escalas de cinza com seus contornos definidos (em laranja área do vaso e em amarelo, área do lúmen). No centro, imagem do mesmo quadro (“frame”), porém com análise de radiofrequência, atribuindo cores e quantificando os quatro elementos componentes do ateroma.

No estudo pós-intervenção e no reestudo de nove meses, as bordas dos stents representaram o melhor ponto de referência para delimitar os 5mm de referência proximal e distal. Uma vez identificado o segmento a ser avaliado, com uso do programa *PcVH 2.2*, delimitou-se a região de interesse

a ser avaliada com Histologia Virtual[®], e o traçado dos contornos do vaso e lúmen foi realizado de forma automática, necessitando porém correções manuais *a posteriori*.

A análise da Histologia Virtual[®] levou em conta a composição da placa como um todo (análise volumétrica), ou seja, análise segmentar dos bordos e não a cada milímetro dadas as limitações do programa *PcVH 2.2*.

Todas as análises foram realizadas por conforme recomendação internacional para análise de ultrassom com radiofrequência²⁵.

3.6 Evolução Hospitalar e Tardia

O manejo clínico do paciente pós-procedimento, o tempo de hospitalização e as medicações prescritas por ocasião da alta hospitalar seguiram as normas correntes do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Completada a intervenção, os pacientes eram encaminhados à enfermaria, sendo avaliados clinicamente e submetidos a eletrocardiograma de controle. Procedia-se à retirada do introdutor femoral aproximadamente 2 horas após o procedimento, na dependência do TCA: se < 200 segundos, aplicava-se compressão manual por 20-30 minutos. Repouso no leito por 4 horas era preconizado, podendo prolongar-se por até 12 horas nos casos de utilização de inibidores de glicoproteína IIb/IIIa.

Durante a hospitalização, eram prescritos ácido acetil salicílico (100 mg/d) e clopidogrel (75mg), além de hipolipemiantes, anti-isquêmicos e

medicações previamente utilizadas. Cerca de 20 horas após a intervenção, realizava-se a coleta de marcadores de necrose. A alta hospitalar ocorria, em geral, na manhã do dia seguinte, na dependência dos resultados laboratoriais. No caso de se verificar elevação clinicamente relevante dos marcadores de necrose miocárdica, postergava-se a alta hospitalar até normalização de seus valores.

Todos os pacientes participantes deste estudo permanecem em acompanhamento no ambulatório de Angioplastia Coronária, com consultas periódicas agendadas após a intervenção (1, 3, 6 e 12 meses) e seguindo-se o seguinte protocolo:

- 1- 30 dias: avaliação clínica, coleta de sangue para hemograma e contagem de plaquetas e eletrocardiograma;
- 2- 3 meses: avaliação clínica;
- 3- 6 meses: avaliação clínica e provas funcionais (teste ergométrico e/ou cintilografia de perfusão miocárdica);
- 4- 9 meses: avaliação clínica e laboratorial (creatinina) para a realização de reestudo angiográfico e ultrassonográfico protocolar.
- 5- 12 meses: avaliação clínica

A realização de nova coronariografia em período distinto do reestudo era realizada nos casos de recidiva de sintomas típicos e/ou provas funcionais sugestivas de isquemia miocárdica. Novos procedimentos de revascularização eram decididos conjuntamente pelos cardiologistas clínicos

e intervencionistas, após análise de cada caso: o quadro clínico, o resultado das provas funcionais e os aspectos anatômicos eram considerados na tomada de decisão.

As características clínico-demográficas dos pacientes, os resultados dos exames laboratoriais, as informações relativas ao procedimento e os dados da evolução eram descritos em ficha específica. Todas as informações obtidas nestas consultas eram também registradas em prontuário médico, servindo para futura referência.

3.7 Definições

Sucesso angiográfico: obtenção de lesão residual < 20%, com ausência de trombos e dissecções nas bordas do stent e presença de fluxo coronário normal (TIMI 3).

Sucesso clínico: obtenção de sucesso angiográfico e ausência de complicações maiores como óbito, infarto do miocárdio e cirurgia de revascularização.

Infarto Peri-procedimento: elevação de CKMB acima de 3 vezes o valor de referência, associada ou não ao surgimento de novas ondas Q ao eletrocardiograma.

Cirurgia de emergência: cirurgia de revascularização miocárdica realizada em até 24 h após a intervenção, em situação clínica de isquemia miocárdica em território correspondente ao vaso tratado.

Trombose de stent: as trombozes de stent foram classificadas de acordo com os critérios do *Academic Research Consortium*²⁶, e agrupadas em:

- **Definitiva:** confirmação angiográfica ou anatomopatológica;
- **Provável:** ocorrência de morte súbita nos primeiros 30 dias da intervenção coronária percutânea ou documentação de infarto agudo do miocárdio relacionado à região da artéria tratada, mesmo na ausência de comprovação angiográfica;
- **Possível:** ocorrência de morte súbita decorridos mais de 30 dias da intervenção coronária percutânea.

As trombozes também foram classificadas conforme sua distribuição temporal, em:

- **Precoce:** ocorrida nos primeiros 30 dias após a intervenção coronária percutânea;
- **Tardia:** ocorrida entre 30 e 360 dias da intervenção coronária percutânea, e;
- **Muito tardia:** ocorrida após 360 dias da intervenção coronária percutânea.

Reestenose angiográfica: presença de estenose > 50% no sítio previamente tratado (que inclui o segmento do stent e os 5 mm proximais e distais), conforme avaliação angiográfica quantitativa).

Revascularização do vaso-alvo: nova intervenção percutânea ou revascularização cirúrgica realizadas no vaso previamente tratado, devido a reestenose ou progressão da doença coronária.

Infarto do miocárdio: surgimento de novas ondas Q patológicas ao eletrocardiograma, em pelo menos duas derivações contíguas e/ou elevação de marcadores de necrose miocárdica ≥ 2 vezes o valor de referência normal, ocorridos após a alta hospitalar.

Óbito: todos os óbitos foram considerados como de origem cardíaca, a menos que uma causa não cardíaca fosse bem estabelecida, preferencialmente com autópsia.

Eventos cardíacos maiores: ocorrência de óbito de origem cardíaca, infarto do miocárdio, trombose de stents definitiva ou provável e revascularização do vaso-alvo.

3.8 Análise Estatística

Variáveis categóricas foram expressas como valor absoluto ou proporção e comparadas pelo teste exato de Fisher. Utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov para testar a hipótese de normalidade das variáveis contínuas testadas. Variáveis contínuas com distribuição normal foram reportadas como média e desvio padrão. Em caso de distribuição normal das variáveis, utilizou-se o teste t de Student para realizar as comparações. Em caso de não-normalidade, o teste não-paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado. A correlação entre os componentes do ateroma nas bordas dos stents e as modificações na geometria vascular (alterações na área do vaso, luz e placa) foi avaliada com teste de correlação de Pearson. A variabilidade

inter e intra-observador para análise de ultrassom e de Histologia Virtual® foi aferida através de teste Kappa.

Para todos os testes, valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. O programa SPSS for Windows® ver 15.0 (Microsoft®, EUA) foi empregado para a análise estatística.

Uma vez que não há dados consistentes sobre a modificação de placas ateroscleróticas nas bordas dos stents *in vivo*, o presente estudo tem caráter predominantemente exploratório, não havendo, portanto cálculo formal de tamanho de amostra. Entretanto, estudos com histologia convencional demonstraram que aproximadamente 60% dos pacientes tratados percutaneamente com implante de stents apresentaram algum grau de resposta inflamatória nos bordos destas endoprótese, com consequente modificação na composição dos ateromas ali localizados, sobretudo pelo incremento de tecido fibro-lipídico. Com base nesta informação, calculamos que 40 pacientes (20 em cada grupo) nos dariam poder estatístico suficiente para detectar alterações num intervalo de confiança de 90% com margem de erro estimada em 10%.

Resultados

4.1 População do Estudo

No período de Setembro de 2008 a Setembro de 2009, foram incluídos 48 (quarenta e oito) pacientes neste projeto de pesquisa. Destes, foi possível concluir a análise das imagens de ultrassom intracoronário e Histologia Virtual® em 40 pacientes (40 bordas distais e 37 bordas proximais). Dos oito pacientes excluídos da análise final, quatro mudaram-se de São Paulo no período após o procedimento índice, não sendo possível retorno para avaliação invasiva. Em dois casos os pacientes apresentaram importante deterioração da função renal nas semanas seguintes ao procedimento índice e optamos por não realizar reestudo angiográfico protocolar aos nove meses uma vez que em ambos os casos os indivíduos encontram-se livres de qualquer sintoma cardiovascular. Nos dois casos restantes, problemas técnicos relacionados à retração imprecisa do cateter de ultrassom levaram à exclusão dos pacientes da análise final. Portanto, os resultados aqui apresentados referem-se aos 40 pacientes que completaram o reestudo protocolar com imagens de ultrassom monocromático e com radiofrequência adequadas para análise pareada.

Do total de pacientes incluídos e randomizados, exatamente metade da população (n=20) foi tratada com cada tipo de stent avaliado (farmacológico versus não-farmacológico). As características clínicas dos pacientes incluídos na análise final estão descritas na tabela 1.

Não se observaram diferenças significativas no perfil clínico entre os pacientes tratados com stents farmacológicos e não-farmacológicos. A maioria dos pacientes avaliados era do sexo masculino e de faixa etária relativamente jovem (média de idade de 56,3 anos). Foram observadas elevadas prevalências de hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia em ambos os grupos, sendo a incidência de diabetes mellitus superior a 30%

para ambas as coortes. Merece destaque o fato de que a quase totalidade dos pacientes nunca havia sido previamente submetida a procedimentos de revascularização miocárdica.

No que se refere à apresentação clínica inicial, praticamente metade dos pacientes tratados apresentava quadro recente de infarto com supra-desnívelamento do segmento ST, sendo que 60% dos indivíduos ainda mantinham troponina I positiva quando de sua inclusão no estudo.

A aderência à medicação proposta foi elevada em ambos os grupos, estando praticamente todos os pacientes em uso de aspirina, clopidogrel e estatina.

Tabela 1- Características clínicas dos pacientes

Variáveis	Stent não-farmacológico (n=20)	Stent farmacológico (n=20)	Valor de p
Dados antropométricos			
- Idade (anos)	55,6 ± 6,4	57 ± 7,1	0,5
- Sexo masculino	15 (75%)	13 (65%)	
- Peso (Kg)	73,8 ± 9,9	71 ± 12,4	0,3
- Altura (cm)	163 ± 11	160 ± 10	0,3
- IMC	26,6 ± 3,3	27,9 ± 5,3	0,8
Peso normal (20≤IMC≤25)	5 (25%)	6 (30%)	0,7
Sobrepeso (25≤IMC≤30)	12 (60%)	9 (45%)	0,8
Obesidade leve (30≤IMC≤35)	3 (15%)	5 (25%)	0,7
- Função renal			
Creatinina sérica, mg/dl	1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,3	0,8
Clearance de creatinina, ml/min	80,4 ± 20	86,7 ± 38,3	0,7
Antecedentes			
- HAS, n(%)	15 (75%)	17 (85%)	0,9
- DM, n(%)	7 (35%)	8 (40%)	0,8
- Dislipidemia, n(%)	13 (65%)	15 (75%)	0,9
- Tabagismo atual, n(%)	10 (50%)	10 (50%)	1,0
- IAM prévio, n(%)	3 (15%)	2 (10%)	0,9
- História familiar de DAC, n(%)*	6 (30%)	8 (40%)	0,8
- Intervenção coronária prévia, n(%)	0	2 (10%)	0,8
- Cirurgia de revascularização miocárdica prévia, n(%)	2 (10%)	0	0,8
Aderência à medicação prescrita			
- Aspirina, n(%)	20 (100%)	20 (100%)	1,0
- Clopidogrel, n(%)	20 (100%)	20 (100%)	1,0
- Beta-bloqueador, n(%)	16 (80%)	17 (85%)	0,9
- Estatina, n(%)	19 (95%)	20 (100%)	0,9
- Inibidor da enzima de conversão, n(%)	17 (85%)	18 (90%)	0,9
Quadro clínico atual			
Angina instável, n(%)	7 (45%)	6 (30%)	0,7
IAM sem supra ST, n(%)	3 (15%)	5 (25%)	0,8
IAM com supra ST, n(%)**	10 (50%)	9 (45%)	0,9
- Troponina (+), n(%) ^{&}	12 (60%)	12 (60%)	1,0
- Escore de risco			
Baixo risco, n(%)	4 (20%)	5 (25%)	0,9
Moderado risco, n(%)	14 (70%)	13 (65%)	0,9
Alto risco, n(%)	2 (10%)	2 (10%)	1,0

IMC = índice de massa corpórea (peso (Kg) / [altura(m)]²). HAS = hipertensão arterial sistêmica. DM= diabetes mellitus. IAM= infarto agudo do miocárdio. DAC = doença arterial coronária. * Parente em primeiro grau (pai, mãe, irmãos e irmãs). ** > 72 h de evolução, uma vez que angioplastia primária ou de resgate forma excluídas deste estudo. [&]De acordo com escore de risco TIMI.

4.2 Características do procedimento

A tabela 2 contém as características relacionadas ao procedimento índice em ambos os grupos.

Embora aproximadamente 1/3 dos pacientes incluídos fosse multiarterial, apenas a lesão culpada pelo quadro clínico de síndrome coronária aguda foi abordada no procedimento índice e avaliada por meio de ultrassom e Histologia Virtual®. As demais lesões foram tratadas em procedimentos estagiados dentro do primeiro mês após o procedimento índice, sendo a taxa de revascularização completa próxima a 100% em ambas as coortes.

Os vasos epicárdicos principais (artéria descendente anterior, circunflexa e coronária direita) constituíram a totalidade dos vasos analisados, com predomínio da artéria descendente anterior em ambos os grupos. Todas as lesões incluídas nesta análise situavam-se no 1/3 proximal ou médio dos vasos abordados.

Na quase totalidade dos casos (90% em ambos os grupos), havia fluxo coronário TIMI 3 antes da intervenção. Ao final do procedimento, fluxo TIMI 3 fez-se presente em todos os casos.

No que se refere à intervenção percutânea, a maioria dos implantes de stents foram realizados sem pré-dilatação em ambos os grupos. A pressão média de liberação foi inferior a 12 atm, sendo realizada pós-dilatação com cateteres-balões não-complacentes (mais curtos que os stents implantados) na quase totalidade dos procedimentos.

Sucesso do procedimento foi obtido em todos os casos, permanecendo o paciente internado em média por 1,4 dias após a intervenção (tempo máximo de internação de 5 dias).

Tabela 2 - Características do procedimento

Variáveis				Stent não-farmacológico (n=20)	Stent farmacológico (n=20)	Valor de p
Intervalo	entre	início	dos	8,2 ± 4,3 (1-18)	7,8 ± 4,1 (1-19)	0,32
sintomas e ICP (dias)						
Via de acesso						
Femoral, n (%)				18 (90%)	18 (90%)	1,00
Radial, n (%)				2 (10%)	2 (10%)	1,00
Número de vasos com estenose						
significativa (DS >50%)				14 (70%)	11 (55%)	0,16
Uniarterial, n (%)				5 (25%)	8 (40%)	0,16
Biarterial, n (%)				1 (5%)	1 (5%)	1,0
Triarterial, n (%)						
Revascularização completa				18 (90%)	19 (95%)	0,38
Vasos analisados, n (%)						
Artéria descendente anterior, n				9 (45%)	12 (60%)	0,16
(%)				6 (30%)	4 (20%)	0,22
Artéria circunflexa, n (%)				5 (25%)	4 (20%)	0,27
Artéria coronária direita, n (%)						
Fluxo coronário pré-intervenção						
TIMI 3, n (%)				18 (90%)	18 (90%)	1,00
TIMI 2, n (%)				2 (10%)	1 (5%)	0,38
TIMI 1, n (%)				0	1(5%)	0,50
TIMI 0, n (%)				0	0	N/A

4.3 Angiografia coronária quantitativa

4.3.1 Avaliação da borda proximal

A tabela 3 sumariza os principais achados da angiografia coronária quantitativa. Um total de 18 segmentos proximais no grupo tratado com stent

não-farmacológico e 19 na coorte que recebeu stent farmacológico foram avaliados de forma seriada (procedimento índice e reestudo) com angiografia coronária quantitativa, ultrassom monocromático e Histologia Virtual®. Em três pacientes, os stents implantados situavam-se próximo ao óstio do vaso tratado ou na iminência de um grande ramo lateral.

Entre os pacientes que receberam stents não-farmacológicos, a média do diâmetro de referência dos vasos tratados, em sua borda proximal, foi de $3,47 \pm 0,36$ mm e o percentual de estenose naquele seguimento ao final do procedimento percutâneo foi de $4,04 \pm 3,59\%$. No reestudo, o percentual de obstrução naquele segmento foi de $11,74 \pm 18,43$, com perda luminal tardia de $0,28 \pm 0,25$ mm.

Entre os pacientes tratados com stents farmacológicos, a média do diâmetro de referência dos vasos tratados foi de $3,26 \pm 0,29$ mm no seguimento de borda proximal. Aos nove meses, o percentual de obstrução foi de $10,47 \pm 7,81$, com perda luminal tardia de $0,20 \pm 0,07$ mm. Não houve diferença significativa entre a perda luminal tardia nas bordas proximais dos stents farmacológicos e não-farmacológicos ($p=0,3$).

Tabela 3 - Angiografia coronária quantitativa da borda proximal de stents não-farmacológicos e farmacológicos

	Stent não-farmacológico (n=18)			Stent farmacológico (n=19)		
	Procedimento índice	Reestudo	Valor de p	Procedimento índice	Reestudo	Valor de p
Diâmetro de referência, mm	$3,47 \pm 0,36$	$3,24 \pm 0,30$	0,017	$3,26 \pm 0,29$	$3,16 \pm 0,29$	0,14
Diâmetro luminal mínimo, mm	$3,14 \pm 0,35$	$2,86 \pm 0,66$	0,052	$2,94 \pm 0,32$	$2,74 \pm 0,30$	0,024
% de estenose	$4,04 \pm 3,59$	$11,74 \pm 18,43$	$< 0,001$	$7,48 \pm 7,5$	$10,47 \pm 7,81$	0,60
Perda tardia, mm	-	$0,28 \pm 0,25$	N/A	-	$0,20 \pm 0,07$	N/A

4.3.2 Avaliação da borda distal

Na tabela 4 encontram-se sumarizados os principais achados da angiografia coronária quantitativa. No que se refere à borda distal, todos os 40 segmentos incluídos foram analisados de forma seriada.

Entre os pacientes que receberam stents não-farmacológicos, a média do diâmetro de referência no segmento distal foi de $3,32 \pm 0,33$ mm, com $12,94 \pm 20,3\%$ de estenose residual ao final do procedimento índice. No reestudo, houve incremento no % de estenose ($20,61 \pm 0,45\%$), resultando em significativa diferença ($\Delta = 7,67\%$, $p < 0,001$). Ao final de nove meses, a perda luminal tardia foi de $0,38 \pm 0,25$ mm.

Entre os pacientes tratados com stents farmacológicos, a média do diâmetro de referência foi de $3,13 \pm 0,39$ mm, com $5,53 \pm 4,42\%$ de estenose residual ao final da intervenção. No reestudo protocolar, a perda luminal tardia foi de $0,20 \pm 0,11$ mm, com % de estenose de $8,59 \pm 4,99\%$ ($\Delta = 3,01\%$, $p = 0,003$). Portanto, contrário ao ocorrido na borda proximal, no seguimento distal houve menor perda luminal entre os pacientes tratados com stents farmacológicos ($p = 0,005$).

Tabela 4 - Angiografia coronária quantitativa da borda distal de stents não-farmacológicos e farmacológicos

	Stent não-farmacológico (n=20)			Stent farmacológico (n=20)		
	Procedimento índice	Reestu do	Valor de p	Procedimento índice	Reestudo	Valor de p
Diâmetro de referência, mm	$3,32 \pm 0,33$	$3,01 \pm 0,39$	$< 0,001$	$3,13 \pm 0,39$	$3,01 \pm 0,39$	0,17
Diâmetro luminal mínimo, mm	$3,23 \pm 0,38$	$2,85 \pm 0,71$	$< 0,001$	$3,0 \pm 0,29$	$2,8 \pm 0,29$	0,02
% de estenose	$12,94 \pm 20,3$	$20,61 \pm 0,45$	$< 0,001$	$5,53 \pm 4,42$	$8,59 \pm 4,99$	0,003
Perda tardia, mm	-	$0,38 \pm 0,25$	N/A	-	$0,20 \pm 0,11$	N/A

4.4 Ultrassom monocromático

4.4.1 Análise quantitativa global e subsegmentar das bordas proximais

A tabela 5 apresenta a área média do vaso, luz e placa na borda proximal de ambos os tipos de stent no momento do procedimento índice e no reestudo protocolar. Conforme se pode observar, houve uma forte tendência a remodelamento vascular positivo na borda proximal dos stents farmacológicos ($\Delta=+0,6\text{mm}$, $p=0,06$), fato que compensou o crescimento de placa naquele seguimento ($\Delta=+0,5\text{mm}$, $p=0,1$), fazendo com que a luz vascular praticamente não se modificasse ($\Delta=+0,1\text{mm}$, $p=0,8$).

Entre os pacientes tratados com stents não-farmacológicos, o remodelamento vascular foi menos importante no segmento proximal ($\Delta=+0,4\text{mm}$, $p=0,12$). Adicionalmente, houve maior crescimento de placa naquele segmento ($\Delta=+0,7\text{mm}$, $p=0,09$), resultando em redução na luz vascular ($\Delta=-0,3\text{mm}$, $p=0,31$).

Tabela 5 - Resultados do ultrassom monocromático na borda proximal dos stents farmacológicos e não-farmacológicos

	Stent não-farmacológico (n=18)			Stent farmacológico (n=19)		
	Procedimento índice	Reestudo	Valor de p	Procedimento índice	Reestudo	Valor de p
Área do vaso, mm^2	$19,7 \pm 0,5$	$20,1 \pm 0,6$	0,12	$15,8 \pm 0,5$	$16,4 \pm 0,4$	0,06
Área da luz, mm^2	$11,4 \pm 0,3$	$11,1 \pm 0,4$	0,31	$11,2 \pm 0,3$	$11,3 \pm 0,2$	0,8
Área da placa, mm^2	$8,3 \pm 0,5$	$9,0 \pm 0,3$	0,09	$4,6 \pm 0,3$	$5,1 \pm 0,2$	0,1

A figura 5 mostra a comparação da variação das áreas do vaso, luz e placa na borda proximal de stents farmacológicos e não farmacológicos.

Nota-se significativa redução da luz vascular ($p=0,02$) entre os pacientes tratados com stents não-farmacológicos.

FIGURA 5. Variação na área do vaso, luz e placa entre o procedimento índice e o reestudo na borda proximal de stents farmacológicos e não-farmacológicos.

A tabela 6 e figura 6 mostram as variações nas medidas da área do vaso, luz e placa (valor do reestudo menos valor do procedimento índice) a cada milímetro na borda proximal de ambos os stents. Observamos que o remodelamento vascular positivo ocorrido em pacientes tratados com stents farmacológicos ocorre sobretudo nos primeiros dois milímetros a partir da extremidade do stent.

Tabela 6 - Modificações na geometria vascular da borda proximal de stents farmacológicos e não-farmacológicos: análise subsegmentar (a cada mm) com ultra-som monocromático

Modificação na área do vaso (Δ reestudo – procedimento índice, mm)					
	1mm	2mm	3mm	4mm	5mm
Stent farmacológico	0,9 $\pm$ 1,3	0,7 $\pm$ 1,6	0,5 $\pm$ 1,4	0,4 $\pm$ 1,9	0,5 $\pm$ 1,6
Stent-não farmacológico	0,9 $\pm$ 1,3	0,7 $\pm$ 2,0	0,4 $\pm$ 2,2	0,1 $\pm$ 2,1	0,2 $\pm$ 1,8
Valor de P	0,69	0,98	0,71	0,36	0,45
Modificação na área do lúmen (Δ reestudo – procedimento índice, mm)					
	1mm	2mm	3mm	4mm	5mm
Stent farmacológico	0,3 $\pm$ 1,0	0,1 $\pm$ 1,4	0,4 $\pm$ 1,2	-0,1 $\pm$ 1,0	-0,1 $\pm$ 1,0
Stent-não farmacológico	-0,3 $\pm$ 2,5	-0,5 $\pm$ 2,6	-0,3 $\pm$ 2,3	-0,3 $\pm$ 3,2	-0,1 $\pm$ 1,7
Valor de P	0,05	0,06	0,07	0,82	0,93
Modificação na área da placa (Δ reestudo – procedimento índice, mm)					
	1mm	2mm	3mm	4mm	5mm
Stent farmacológico	0,6 $\pm$ 1,5	0,6 $\pm$ 1,4	0,1 $\pm$ 1,2	0,5 $\pm$ 1,5	0,6 $\pm$ 1,1
Stent-não farmacológico	0,9 $\pm$ 1,7	1,2 $\pm$ 2,1	0,7 $\pm$ 1,3	0,4 $\pm$ 2,8	0,3 $\pm$ 1,7
Valor de P	0,76	0,08	0,09	0,92	0,1

FIGURA 6. Variação na área do vaso, luz e placa a cada milímetro da borda proximal e distal de stents farmacológicos e não-farmacológicos.

4.4.2 Análise quantitativa global e subsegmentar das bordas distais

A tabela 7 mostra a comparação da variação das áreas do vaso, luz e placa na borda distal de stents farmacológicos e não farmacológicos. Ao

contrário da borda proximal, neste segmento os stents não-farmacológicos apresentaram mais expressivo remodelamento vascular positivo ($\Delta = +0,7\text{mm}$, $p=0,02$) em relação aos stents farmacológicos ($\Delta = +0,4\text{mm}$, $p=0,42$). Entretanto, o crescimento da área da placa foi bastante significativo entre os pacientes tratados com stents não-farmacológicos ($\Delta = +1,1\text{mm}$, $p=0,004$), resultando em modesta redução da luz vascular naquele segmento ($\Delta = - 0,4\text{mm}$, $p=0,32$). Entre os pacientes que receberam stents farmacológicos, houve menor crescimento da placa no seguimento distal ao stent ($\Delta = +0,2\text{mm}$, $p=0,34$), resultando em modesto incremento da área luminar ($\Delta = +0,2\text{mm}$, $p= 0,5$).

Tabela 7 - Resultados do ultrassom monocromático na borda distal dos stents farmacológicos e não-farmacológicos

	Stent não-farmacológico (n=20)			Stent farmacológico (n=20)		
	Procedimento índice	Reestudo	Valor de p	Procedimento índice	Reestudo	Valor de p
Área do vaso, mm^2	$13,4 \pm 0,3$	$14,1 \pm 0,4$	0,02	$13,0 \pm 0,6$	$13,4 \pm 0,4$	0,42
Área da luz, mm^2	$7,7 \pm 0,3$	$7,3 \pm 0,2$	0,32	$7,6 \pm 0,1$	$7,8 \pm 0,1$	0,51
Área da placa, mm^2	$5,7 \pm 0,2$	$6,8 \pm 0,2$	0,004	$5,4 \pm 0,4$	$5,6 \pm 0,2$	0,34

A figura 7 compara a variação da área do vaso, luz e placa na borda distal de pacientes tratados com stents farmacológicos e não-farmacológicos. Conforme demonstrado, os pacientes que receberam stents farmacológicos apresentaram maior área luminar ao final de nove meses, devido, sobretudo ao menor incremento da área da placa, uma vez que o remodelamento vascular positivo foi menos expressivo entre estes indivíduos.

FIGURA 7. Variação na área do vaso, luz e placa entre o procedimento índice e o reestudo na borda distal de stents farmacológicos e não-farmacológicos.

A tabela 8 e figura 6 apresentam a variação na área do vaso, luz e placa a cada milímetro da borda distal. Pode-se notar que o crescimento da área da placa foi significativamente menor nos primeiros três milímetros dos pacientes tratados com stents farmacológicos, ao passo que os indivíduos que receberam stents não-farmacológicos tiveram nestes mesmos segmentos aumento mais expressivo na área da placa.

Tabela 8 - Modificações na geometria vascular da borda distal de stents farmacológicos e não-farmacológicos: análise subsegmentar (a cada mm) com ultra-som monocromático

Modificação na Área do Vaso (Δ reestudo – procedimento índice, mm)					
	1mm	2mm	3mm	4mm	5mm
Stent farmacológico	0,3 $\pm$ 0,6	0,6 $\pm$ 0,7	0,4 $\pm$ 0,8	0,5 $\pm$ 0,9	0,4 $\pm$ 1,1
Stent-não farmacológico	0,4 $\pm$ 0,8	0,8 $\pm$ 1,1	0,7 $\pm$ 1,4	1,0 $\pm$ 1,5	0,4 $\pm$ 1,9
Valor de P	0,86	0,55	0,45	0,27	0,02
Modificação na Área da Luz (Δ reestudo – procedimento índice, mm)					
	1mm	2mm	3mm	4mm	5mm
Stent farmacológico	0,1 $\pm$ 0,6	0,4 $\pm$ 0,7	0,3 $\pm$ 0,8	0,1 $\pm$ 1,0	0,1 $\pm$ 1,5
Stent-não farmacológico	-0,8 $\pm$ 1,5	-0,6 $\pm$ 1,6	-0,5 $\pm$ 1,6	-0,3 $\pm$ 1,8	0,1 $\pm$ 2,1
Valor de P	0,06	0,03	0,10	0,53	0,09
Modificação na Área da Placa (Δ reestudo – procedimento índice, mm)					
	1mm	2mm	3mm	4mm	5mm
Stent farmacológico	0,2 $\pm$ 0,6	0,2 $\pm$ 0,3	0,1 $\pm$ 0,3	0,4 $\pm$ 0,3	0,3 $\pm$ 0,5
Stent-não farmacológico	1,2 $\pm$ 1,1	1,4 $\pm$ 1,2	1,2 $\pm$ 1,3	1,3 $\pm$ 1,5	0,3 $\pm$ 1,8
Valor de P	0,02	0,001	0,006	0,01	0,99

O valor de kappa para variabilidade inter e intra-observador na análise quantitativa do ultrassom monocromático foi de 0,90 e 0,93.

Do ponto de vista qualitativo, não se observaram casos de dissecções nas bordas dos stents ao final do procedimento índice. Houve três casos de má-aposição aguda (2 com stent não-farmacológico e 1 com farmacológico), sendo todos resolvidos no seguimento de nove meses. Não foram evidenciadas má-aposições adquiridas nesta população.

4.5 Ultrassom com radiofrequência (Histologia Virtual®)

4.5.1 Análise da variação na composição do ateroma na borda proximal

A tabela 9 apresenta o percentual de cada componente do ateroma na borda proximal dos stents não-farmacológicos e farmacológicos no procedimento índice e no reestudo protocolar.

Na borda proximal de ambos os tipos de stent houve um predomínio de tecido fibrótico, seguido por componente necrótico, cálcio denso e componente fibro-lipídico, nesta ordem.

Na coorte tratada com stent não-farmacológico, entre o procedimento índice e o reestudo aos nove meses, observou-se significativa redução do componente fibroso ($\Delta = -3,5\%$, $p=0,01$) e do núcleo necrótico ($\Delta = -2,2\%$, $p=0,03$). Por outro lado, notou-se incremento significativo do componente fibro-lipídico ($\Delta = +3,0\%$, $p= 0,03$) sem alteração significativa no percentual de cálcio denso.

Da mesma forma que entre os pacientes tratados com stent não-farmacológico, no grupo que recebeu stent farmacológico houve redução no componente fibrótico entre o procedimento índice e o reestudo ($\Delta = -1,0\%$, $p=0,08$), acompanhada de redução do núcleo necrótico ($\Delta = -1,5\%$, $p=0,05$). Houve também notável elevação no percentual de componente fibro-lipídico ($\Delta = +3,5\%$, $p<0,001$) e do cálcio denso ($\Delta = +2,5\%$, $p=0,003$).

Tabela 9 - Resultados do ultrassom com radiofrequência (Histologia Virtual®) na borda proximal dos stents farmacológicos e não-farmacológicos

	Stent não-farmacológico (n=18)			Stent farmacológico (n=19)		
	Procedimento índice	Reestudo	Valor de p	Procedimento índice	Reestudo	Valor de p
Componente fibroso (%)	70,5 (40,9 -78,6)	67,0 (43,2-78,5)	0,01	55 (31,3- 76,4)	54 (31,5-76,5)	0,08
Componente fibro-lipídico (%)	6,0 (1,0 – 22,7)	9 (1,0-19,6%)	0,02	5,5 (2 – 11,35)	7 (1,5-18,5)	0,03
Componente cálcio denso, (%)	8,0 (1,4 – 27,5)	8,0 (1,2-27,0)	0,9	15,5 (5,1 – 33,4)	18 (6,2-59)	0,003
Componente núcleo necrótico (%)	10,5 (3,0 – 23,7)	8,3 (3,4 -17,4)	0,03	22,5 (18,0 – 33,2)	21 (10,9-35,0)	0,05

Os valores expressam: mediana (intervalo entre os percentis 5 e 95 da distribuição)

4.5.2 Análise da variação na composição do ateroma na borda distal

A tabela 10 contém os dados de Histologia Virtual® referentes à borda distal. Da mesma que na borda proximal, na borda distal de ambos os tipos de stent houve predomínio do componente fibroso, seguido de núcleo necrótico, cálcio denso e componente fibro-lipídico, nesta ordem.

Na coorte tratada com stents não-farmacológicos houve incremento no componente fibroso ($\Delta = + 4,5\%$, $p < 0,001$) e fibro-lipídico ($\Delta = +1,5\%$, $p = 0,02$) entre o procedimento índice e o reestudo. Os percentuais de núcleo necrótico ($\Delta = -3,5\%$, $p < 0,001$) e cálcio ($\Delta = -2,0\%$, $p = 0,01$) denso apresentaram significativa redução no mesmo período.

No grupo que recebeu stent farmacológico, não se observou significativa variação no percentual de componente fibroso entre o implante e reestudo ($\Delta = -1,0\%$, $p = 0,3$), com notável incremento no percentual de cálcio denso ($\Delta = +2,5\%$, $p = 0,009$) e componente fibro-lipídico ($\Delta = +3,5\%$, $p < 0,001$). Por outro lado houve redução no núcleo necrótico ($\Delta = -1,5\%$, $p = 0,03$).

O valor de kappa para variabilidade inter e intra-observador na análise da Histologia Virtual™ foi de 0,84 e 0,88.

Tabela 10 - Resultados do ultrassom com radiofrequência (Histologia Virtual®) na borda distal dos stents farmacológicos e não-farmacológicos

	Stent não-farmacológico (n=18)			Stent farmacológico (n=19)		
	Procedimento índice	Reestudo	Valor de p	Procedimento índice	Reestudo	Valor de p
Componente fibroso (%)	64,0 (31,5 – 78,0)	68,5 (34,5-80-5)	< 0,001	55,0 (42,3- 74,0)	54 (31,5 – 76,5)	0,3
Componente fibro-lipídico (%)	3,0 (0,5 – 22,0)	6,5 (0,45-13,0)	0,003	3,5 (2,0 – 11,2)	5 (1,5-18,5)	0,02
Componente cálcio denso, (%)	12,0 (1,5 – 38,0)	10 (2,5-42,1)	0,01	15,5 (5,1 – 33,4)	18,0 (6,2-59,0)	0,009
Componente núcleo necrótico (%)	17,0 (6,5 – 39,5)	13,5 (5,0-26,0)	< 0,001	22,5 (18,0 – 36,3)	21 (10,9 – 35,0)	0,05

Os valores expressam: mediana (intervalo entre os percentis 5 e 95 da distribuição)

4.5.3 Correlação entre a composição do ateroma e as modificações na geometria arterial das bordas proximais e distais

A tabela 11 demonstra a avaliação da correlação entre os quatro principais componentes do ateroma à Histologia Virtual® no procedimento índice e as modificações observadas nas bordas proximais e distais de ambos os stents durante o seguimento de nove meses. Conforme podemos observar, não houve qualquer tipo de correlação entre os componentes do ateroma no momento da intervenção e as modificações observadas nos seguimentos proximais e distais dos stents farmacológicos e não-farmacológicos.

Tabela 11 - Correlação entre os componentes do ateroma nas bordas dos stents no procedimento índice e a variação (Δ) na área do vaso, luz e placa

Componentes da Placa (Histologia Virtual™)	BORDA PROXIMAL					
	Δ Área do vaso		Δ Área da luz		Δ Área da placa	
	Coefficiente de correlação de Pearson	Valor de p	Coefficiente de correlação de Pearson	Valor de p	Coefficiente de correlação de Pearson	Valor de p
% componente fibrótico	-0,47	0,13	-0,42	0,18	-0,22	0,49
% componente fibrolipídico	0,49	0,11	0,50	0,10	0,26	0,41
% cálcio denso	0,21	0,50	0,29	0,37	-0,01	0,97
% núcleo necrótico	0,51	0,09	0,28	0,38	0,41	0,19
Componentes da Placa (Histologia Virtual™)	BORDA DISTAL					
	Δ Área do vaso		Δ Área da luz		Δ Área da placa	
	Coefficiente de correlação de Pearson	Valor de p	Coefficiente de correlação de Pearson	Valor de p	Coefficiente de correlação de Pearson	Valor de p
% componente fibrótico	0,03	0,89	0,01	0,95	0,04	0,87
% componente fibrolipídico	-0,14	0,55	-0,07	0,78	-0,07	0,76
% cálcio denso	-0,07	0,77	-0,19	0,42	0,21	0,37
% núcleo necrótico	0,37	0,11	0,22	0,34	0,19	0,43

Δ = % de um determinado componente do ateroma à Histologia Virtual™ no reestudo menos % do mesmo componente no procedimento índice. Correlação avaliada pelo coeficiente de correlação linear de Pearson

Entretanto, quando se analisou a correlação entre a variação (Δ) no % de cada componente e a ocorrência de alterações na área do vaso, luz e placa, notou-se tendência a incremento na área da placa diretamente proporcional ao aumento na variação do % do conteúdo fibrolipídico na borda proximal dos stents ($r=0,66$, $p=0,08$). Na borda distal esta correlação foi significativa ($r=0,78$, $p=0,01$). Não se observaram quaisquer outras correlações entre a variação do volume dos demais componentes do ateroma à Histologia Virtual™ e modificações na geometria vascular (tabela 12).

Tabela 12 - Correlação entre a variação no % dos componentes do ateroma (% no reestudo menos % no procedimento índice) nas bordas dos stents e a variação na área do vaso, luz e placa

Variação (Δ) dos componentes da placa (Histologia Virtual™)	BORDA PROXIMAL					
	Δ Área do vaso		Δ Área da luz		Δ Área da placa	
	Coefficiente de correlação de Pearson	Valor de p	Coefficiente de correlação de Pearson	Valor de p	Coefficiente de correlação de Pearson	Valor de p
Δ % componente fibrótico	-0,55	0,09	-0,45	0,22	-0,22	0,49
Δ % componente fibrolipídico	0,39	0,41	0,50	0,10	0,66	0,08
Δ % cálcio denso	-0,11	0,70	0,39	0,26	-0,01	0,97
Δ % núcleo necrótico	0,39	0,19	0,28	0,38	0,45	0,13
Variação (Δ) dos componentes da placa (Histologia Virtual™)	BORDA DISTAL					
	Δ Área do vaso		Δ Área da luz		Δ Área da placa	
	Coefficiente de correlação de Pearson	Valor de p	Coefficiente de correlação de Pearson	Valor de p	Coefficiente de correlação de Pearson	Valor de p
Δ % componente fibrótico	0,01	0,99	0,01	0,95	0,04	0,87
Δ % componente fibrolipídico	-0,22	0,41	-0,55	0,09	0,78	0,01
Δ % cálcio denso	-0,55	0,10	-0,19	0,42	0,31	0,25
Δ % núcleo necrótico	0,37	0,11	0,22	0,34	0,19	0,46

Δ = % de um determinado componente do ateroma à Histologia Virtual™ no reestudo menos % do mesmo componente no procedimento índice. Correlação avaliada pelo coeficiente de correlação linear de Pearson

4.6 Desfechos clínicos

Ao final de um ano de seguimento clínico não houve casos de óbito, infarto do miocárdio ou trombose de stent em nenhum dos grupos. Entretanto, ocorreram cinco casos (12,5%) de reestenose clínica envolvendo o segmento tratado, sendo quatro delas no interior do stent (todos stents não-farmacológicos) e um único caso de reestenose de borda (distal), em um paciente inicialmente tratado com stent farmacológico.

Ainda, no período de seguimento de 12 meses, dois pacientes necessitaram de nova intervenção em vasos não-alvo devido à progressão de doença.

Dada a taxa relativamente baixa de eventos clínicos adversos, não foi possível correlacioná-los com os achados do ultrassom monocromático e da Histologia Virtual®.

Discussão

5.1 Considerações preliminares

A presente análise representa uma das pioneiras em avaliar de forma seriada, com ultrassom monocromático e Histologia Virtual®, a correlação entre a variação na composição do ateroma nas bordas dos stents não-farmacológicos e farmacológicos e as alterações ocorridas na geometria vascular no período compreendido entre o implante do stent e o reestudo de médio prazo. Entre os achados mais relevantes deste estudo destaca-se o fato de que as modificações ocorridas na área do vaso, luz e placa são distintas, a depender do tipo de stent implantado e da borda avaliada. Nesta população não se evidenciou qualquer sinal de “efeito de borda” entre os pacientes tratados com stents farmacológicos. Ao contrário, o uso destas novas endopróteses resultou em menor crescimento da placa no seguimento distal ao stent. Destaca-se também o fato de que a variação na área da placa se correlaciona diretamente com a variação no conteúdo fibro-lipídico nas bordas dos stents não-farmacológicos e farmacológicos.

5.2 Considerações a respeito da reestenose

A reestenose representa a resposta cicatricial à injúria causada na parede arterial²⁷ e compreende dois mecanismos básicos: hiperproliferação neointimal e remodelamento vascular.

A hiperproliferação neointimal compreende uma seqüência temporal de eventos da cascata cicatricial, como por exemplo, agregação plaquetária, infiltrado de células inflamatórias, deposição de proteoglicanos, etc²⁸. Entretanto, pouco se sabe sobre os mecanismos envolvidos no remodelamento vascular. O termo remodelamento engloba tanto alterações que resultam na ampliação quanto na redução da luz vascular, embora tenha sido inicialmente descrito como um processo compensatório nas fases iniciais do desenvolvimento do ateroma²⁹. Posteriormente, avaliando-se o resultado das intervenções com cateter-balão em modelos animais, notou-se que o aumento dos miofibroblastos, capazes de sintetizar colágeno e conseqüentemente induzir retração tecidual poderia resultar em “encolhimento” do vaso, ou seja, remodelamento negativo^{30,31}.

O advento dos stents metálicos praticamente aboliu o remodelamento vascular negativo, uma vez que seu arcabouço metálico impede a retração vascular no segmento tratado³². Por outro lado, a presença de um “corpo estranho” metálico no interior da coronária, em associação ao barotrauma decorrente da pressão empregada para liberar a endoprótese, exacerbam a resposta inflamatória local, dando início a uma cascata reparatória local que em alguns casos pode resultar em hiperproliferação neointimal, cuja tradução clínica mais comum é a reestenose⁷. As explicações sobre as possíveis alterações processadas no endotélio vascular que poderiam

resultar na reestenose no interior stent encontram-se em agrupadas em um modelo com base celular e molecular proposto por Welt and Rogers em 2002³³.

5.3 Stents farmacológicos e reestenose

Na tentativa de prevenir a reestenose, foram testadas, sem sucesso, várias estratégias envolvendo fármacos de efeito sistêmico e novos dispositivos mecânicos³⁴⁻³⁷. Apenas a braquiterapia, através da aplicação direta da radiação intracoronária, mostrou algum efeito promissor, atenuando a formação de tecido neointimal após o implante de stents^{38,39}. Entretanto, o entusiasmo inicial viu-se limitado pela ocorrência de reestenose nos segmentos imediatamente adjacentes aos stents, caracterizando o chamado “efeito de borda”⁴⁰. Além disso, foi evidenciada também a perda dos resultados iniciais intra-stent no acompanhamento mais tardio (> 1 ano), caracterizando o fenômeno de “late catch-up”^{41,42}.

Visando minimizar de forma previsível e sustentada a exacerbada resposta proliferativa neointimal, os stents farmacológicos foram introduzidos no cenário clínico há aproximadamente uma década⁴³⁻⁴⁵. Desde os primeiros ensaios clínicos, estas novas endopróteses notabilizaram-se por sua marcante capacidade de reduzir a proliferação de tecido neointimal em seu interior, resultado atingido por ação direta no ciclo celular. Este efeito mostrou-se duradouro e extensível aos mais diversos e complexos cenários clínicos e angiográficos da prática intervencionista diária, inclusive

favorecendo a expansão da indicação da intervenção coronária percutânea em cenários antes reservados à cirurgia de revascularização miocárdica.

Entretanto, não tardou para se observar que nos poucos casos de falência destas novas endopróteses, a reestenose nos seguimentos de bordas fazia-se novamente presente, ressurgindo a preocupação com o “efeito de borda”. No estudo SIRIUS (a multicenter study of SIRollumUS-eluting Bx-velocity stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions), a recorrência de estenoses superiores a 50% foi mais freqüentemente observada na borda proximal do stent Cypher®, e raramente em seu interior ou na borda distal^{46,47}. Achado semelhante foi observado em outras séries com diferentes stents farmacológicos^{48,19}.

5.4 Avaliação com ultrassom monocromático das bordas de stents

A melhor forma de se avaliar *in vivo* as modificações na geometria vascular permanece sendo a análise seriada com ultrassom monocromático. Entretanto, os achados ultrassonográficos podem ser divergentes conforme o tipo de stent escolhido e a técnica utilizada para seu implante, bem como de acordo com as características da população avaliada.

Asano e cols., avaliando 30 pacientes (33 lesões) tratados com stent Cypher®, observaram significativo incremento na área de placa, manutenção da área da membrana elástica externa e conseqüente redução da luz vascular em ambas as bordas dos stents farmacológicos avaliados¹⁸.

Notavelmente, o aumento na área da placa ocorreu principalmente no segmento de 1 mm imediatamente adjacente à endoprótese.

Em 2009, Atary e cols. publicaram os resultados de uma comparação randomizada empregando ultrassom entre Cypher e stents farmacológicos no infarto agudo do miocárdio⁴⁹. Neste estudo que envolveu 40 pacientes (20 em cada grupo) e representou uma subanálise do estudo MISSION, os autores observaram que na borda distal dos stents não-farmacológicos havia uma tendência a ocorrência de remodelamento arterial negativo (Δ volume do vaso = $-5,5\text{mm}^3$, $p=0,09$) enquanto entre os pacientes tratados com stents farmacológicos, ocorreu tendência inversa, ou seja, houve um remodelamento arterial expansivo naquele segmento (Δ volume do vaso = $+1,8\text{mm}^3$, $p=0,21$). Não foram notadas modificações relevantes no volume vascular nas bordas proximais de ambos os stents. Como consequência do comportamento vascular diferente entre os dois stents, houve maior diminuição na área da luz arterial na borda distal dos pacientes que receberam stents não-farmacológicos (Δ área média da luz = $-0,8\text{mm}^2$, $p=0,07$ versus Δ área média da luz = $+0,2\text{mm}^2$, $p=0,34$ entre os pacientes que receberam stent Cypher®).

Utilizando metodologia semelhante à empregada nos estudos acima descritos, mas utilizando o stent Taxus®, com paclitaxel, Serruys e cols. avaliaram as modificações ocorridas nas bordas proximais e distais destas endopróteses em comparação com um grupo controle tratado com stent não-farmacológico (Libertè)¹⁹. Nesta subanálise do estudo TAXUS 2 foram incluídos 106 pacientes tratados com a formulação de liberação lenta do

paclitaxel, 107 com a formulação de liberação moderada (adotada comercialmente posteriormente) e 214 pacientes tratados com stents não-farmacológicos. Os principais achados do estudo foram: 1) diminuição da área da luz na borda proximal de todos os três stents, sem diferença estatística entre eles; 2) na borda distal, apenas os pacientes tratados com stents não-farmacológicos tiveram diminuição da luz. Esta diminuição foi atenuada nos dois grupos que receberam stent farmacológico devido ao menor crescimento da área da placa naquele segmento, e; 3) Na borda proximal de ambos os stents farmacológicos observou-se ocorrência de remodelamento negativo, fato não evidenciado na borda distal dos mesmos.

Mais recentemente, García-García e cols. publicaram os resultados do estudo BETAX (BEside TAXus), onde foram avaliadas as modificações na geometria vascular de 24 pacientes tratados com stent Taxus[®] 50. Nesta análise, os autores observaram a ocorrência de remodelamento vascular positivo na borda proximal dos stents, especialmente nos primeiros 2 mm adjacentes à endoprótese, como uma forma de adaptação ao aumento da placa ocorrido neste mesmo segmento. Como consequência, a área da luz arterial manteve-se praticamente inalterada. Na borda distal dos stents foi observado remodelamento vascular positivo em todos os 5mm avaliados, o que resultou em aumento na área da luz.

Conforme acima exposto, as variações observadas nas bordas dos stents são diversas e até mesmo conflitantes entre as diferentes análises. As alterações observadas na geometria vascular e na composição dos ateromas nas bordas dos stents dependem de múltiplos fatores, como: 1)

localização (borda proximal versus distal); 2) força de cisalhamento (“shear-stress”) no segmento avaliado; 3) características morfológicas do ateroma; 4) grau de obstrução da luz no procedimento índice, e; 5) farmacoterapia adjunta prescrita aos pacientes. Não menos importante, o grau de injúria vascular também parece desempenhar papel central na gênese da resposta vascular que ocorrerá naqueles segmentos, tendo seu efeito sido avaliado em estudos pré-clínicos e avaliações anatomopatológicas em cadáveres humanos⁷. Esta resposta ocorreria, sobretudo, na região imediatamente adjacente aos stents, onde o balão utilizado para sua liberação poderia causar algum grau de injúria no tecido contíguo, estimulando a cascata reparadora.

Dito isto, fica mais fácil entender as diferenças entre os resultados dos estudos acima apresentados e a presente análise. Além das diferenças de metodologia, stent e população avaliada, a técnica preconizada para liberação do stent no presente estudo pode ter tido papel relevante nos achados. É importante recordar que se recomendou o implante dos stents com pressões de liberação consideradas baixas na era atual da cardiologia intervencionista. Após a liberação do stent, estimulava-se a pós-dilatação com balões não-complacentes mais curtos que a endoprótese implantada, utilizando-se então a alta pressão (média em torno de 15atm), o que foi realizado em mais de 90% dos casos. Ainda que apenas especulativo, está estratégia pode ter levado a menor reação nas bordas dos stents e conseqüentemente, minimizado a resposta inflamatória cicatricial nesta população.

Outro fator a ser lembrado é o menor crescimento do ateroma na borda distal dos pacientes tratados com stents farmacológicos. Este achado no presente estudo replica o que já havia sido reportado em outras séries com diferentes stents farmacológicos. Para tentar explicar, ao menos em parte este fenômeno, Balakrishnan e cols propuseram um modelo de fluídos e postularam que a entrega local do fármaco anti-proliferativo depende menos do contato das hastes do stent à parede do vaso do que se imaginava. No modelo proposto, a dinâmica dos fluídos responderia por boa parte da farmacocinética dos stents farmacológicos, e, portanto, a borda distal dos stents beneficiar-se-ia mais da deposição do fármaco que a borda proximal, por exemplo, dado o sentido do fluxo sanguíneo coronário²³.

5.5 Avaliação com Histologia Virtual® das bordas de stents

Cabe ressaltar que alguns dos estudos acima descritos foram conduzidos em um período em que não se dispunha da análise do ultrassom com radiofrequência (Histologia Virtual®) e, portanto, não havia informação sobre a composição do ateroma na borda dos stents e sua modificação no período entre o implante e o reestudo invasivo.

Conforme já exposto, a reestenose ocorreria secundária ao acúmulo de células musculares lisas e matrix extracelular, que consiste basicamente proteoglicanos, hialuronidase e colágeno, sobretudo tipo I e III. À matrix extracelular é atribuído o papel de modular a proliferação neointimal e o remodelamento vascular. Nos estudos de validação da Histologia Virtual, o

componente fibro-lipídico seria o correspondente à matrix extracelular, contendo feixes dispersos de colágeno com regiões de depósito lipídico sem áreas necróticas⁵¹.

No já anteriormente mencionado estudo BETAX, os autores também avaliaram com Histologia Virtual®, a modificação na composição do ateroma na borda dos stents com paclitaxel. Naquele estudo, os autores observaram que entre o período do procedimento e o reestudo aos seis meses havia significativa redução no conteúdo de cálcio denso ($\Delta = -4,9\%$ na borda proximal, $p < 0,001$ e $\Delta = -7,7\%$, $p < 0,001$ na borda distal) e núcleo necrótico ($\Delta = -2,8\%$ na borda proximal, $p = 0,002$ e $\Delta = -7,7\%$ na borda distal, $p < 0,001$), com marcante incremento no conteúdo fibro-lipídico em ambas as bordas ($\Delta = +7,0\%$ na borda proximal, $p < 0,001$ e $\Delta = +6,7\%$ na borda distal, $p < 0,001$)⁵⁰. Embora as modificações no conteúdo se assemelhem às observadas no presente estudo, os autores não testaram a correlação da composição do ateroma ou de sua variação com as modificações ocorridas naqueles segmentos.

Na subanálise do estudo MISSION publicada por Atary e cols., também foi utilizada a Histologia Virtual para identificar possíveis modificações na composição dos ateromas nas bordas de stents não-farmacológicos e farmacológicos (Cypher®) implantados em pacientes com infarto agudo do miocárdio⁴⁹. Naquele estudo, porém, os autores não observaram modificações expressivas no conteúdo do ateroma nas bordas dos stents no período de nove meses entre o implante dos stents e o reestudo invasivo.

Cabe ressaltar que a não cobertura com stents de áreas com elevado conteúdo de núcleo necrótico (em alguns casos > 20%, como na borda proximal dos stents farmacológicos), não resultou em eventos negativos nesta análise, mesmo considerando o relativo pequeno número de pacientes incluídos. Estudos anatomopatológicos identificaram que o tratamento, sobretudo com stents farmacológicos, de extensas áreas com placas ricas em conteúdo necrótico associar-se-ia a maior incidência de eventos trombóticos. O mecanismo proposto para explicar a maior incidência deste evento adverso seria a maior quantidade de prolapso de tecido e ruptura de placas ricas em núcleo necrótico na borda dos stents implantados ^{52,53}. Entretanto, apesar do alto conteúdo necrótico presente nas bordas destes pacientes quando do procedimento índice, não se observaram casos de trombose dentro do primeiro ano. Ainda que o tamanho da amostra seja insuficiente para conclusões clínicas definitivas, o fato de os stents terem sido implantados de segmentos “normais a normais”, conforme evidenciado a ultrassom de controle, pode ter minimizado a importância do conteúdo necrótico nesta coorte. Estudos anteriores com ultrassom monocromático atribuem à elevada carga de placa residual na borda do stent papel central na gênese de eventos adversos.

5.6 Considerações sobre a influência das estatinas na progressão/modificação na composição do ateroma

Finalmente, é importante também lembrar a elevada taxa de aderência dos pacientes à terapia medicamentosa prescrita, sobretudo no que diz respeito ao uso de estatina, com praticamente a totalidade dos indivíduos em uso desta medicação quando do reestudo invasivo.

O uso de estatinas, especialmente em doses mais elevadas, já demonstrou correlacionar-se com estabilidade e até mesmo regressão de ateromas em estudos clínicos randomizados. Dentre os mais recentes, cabe destacar o estudo ASTEROID (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden) que demonstrou que o uso contínuo, por 24 meses, de 40mg/dia de rosuvastatina, resultava em redução da carga de placa do ateroma em 6,8% (mediana)⁵⁴.

Mais recentemente, com a introdução da Histologia Virtual® na prática clínica, alguns ensaios investigaram possíveis modificações no conteúdo do ateroma que pudessem se correlacionar com os achados descritos nos pacientes em uso de estatinas.

Publicado em 2010, o registro internacional de Histologia Virtual® demonstrou importante correlação inversa entre níveis de HDL sérico e quantidade de núcleo necrótico no ateroma ($r = -0,90$, $p < 0,05$) ao passo que o nível sérico de LDL correlacionou-se diretamente com quantidade de componente fibro-lipídico ($r = 0,110$, $p < 0,01$)⁵⁵.

Estudos recentes com Histologia Virtual® demonstraram consistente modificação na composição de ateromas de pacientes em uso de estatina. Nasu e cols. identificaram 80 pacientes com angina estável e os dividiram,

de maneira não-randomizada, em duas coortes: pacientes que faziam uso de fluvastatina (n=40) e pacientes que não utilizavam nenhuma estatina (n=40). Todos os pacientes foram avaliados com ultrassom monocromático e Histologia Virtual® seriados, com intervalo de 12 meses. A principal observação dos autores foi que no grupo tratado com estatina, houve significativa redução do volume de componente fibro-lipídico (procedimento índice= $80,1 \pm 57,9 \text{ mm}^3$ vs. reestudo = $32,5 \pm 27,7 \text{ mm}^3$, $p < 0,0001$) e incremento do componente fibrótico (procedimento índice= $146,5 \pm 85,6 \text{ mm}^3$ vs. reestudo= $163,3 \pm 94,5 \text{ mm}^3$ $p < 0,0001$), sem modificação nos demais elementos⁵⁶.

Em estudo semelhante, envolvendo 100 pacientes sem obstruções significativas (> 50%) no leito coronário, Hong e cols. demonstraram que o uso contínuo de estatina por um período de 12 meses se associou à significativa redução no conteúdo necrótico ($\Delta = -2,0 \text{ mm}^3$, $p = 0.010$) dos ateromas avaliados, sem que fossem observadas diferenças no efeito entre sinvastatina e rosuvastatina, as duas estatinas utilizadas no estudo⁵⁷.

Portanto, embora não tenha sido desenhado para avaliar esta hipótese, é possível que a aderência maciça à terapêutica com estatina tenha influenciado os resultados obtidos em nossas análises.

5.7 Limitações do estudo

Faz-se necessário destacar algumas importantes limitações desta análise. Em primeiro lugar ressalta-se o pequeno número de pacientes

incluídos, uma vez que se trata de um estudo de caráter exploratório e, portanto, sem uma hipótese estatística formal para cálculo de tamanho da amostra. Além disso, a relativa complexidade do desenho do estudo dificulta uma inclusão mais abrangente de pacientes. A confirmação dos presentes achados necessitará replicação dos mesmos, em populações mais amplas e menos selecionadas.

Ainda, o período de tempo de nove meses entre o procedimento índice e o reestudo pode ser precoce para avaliar modificações na composição de ateromas.

Além das limitações inerentes à metodologia do estudo, existem outras referentes às ferramentas de imagem utilizadas na execução do mesmo. O ultrassom intracoronário com radiofrequência representa uma modalidade de imagem relativamente incipiente, ainda em fase de validação clínica. O presente algoritmo de classificação dos ateromas limita-se a apenas quatro componentes, que embora sejam os mais freqüentes, não representam os únicos presentes na placa aterosclerótica. A presença de trombo intra-luminal, achado não infreqüente nesta população, poderia levar a interpretações espúrias por parte do programa de caracterização tecidual da Histologia Virtual[®]. Também é sabida a limitação da Histologia Virtual[®] na interpretação da composição dos tecidos em áreas situados por detrás de placas calcificadas organizadas, que bloqueiam a penetração da onda sonora, tornando imprecisa (ou mesmo nula) a leitura do envelope de radiofrequência.

Conclusões e Implicações Clínicas

O uso de stents farmacológicos em pacientes com síndrome coronária aguda não implica em risco adicional de reestenose nas bordas (“efeito de borda”). Ao contrário, o presente estudo demonstrou redução no crescimento do ateroma em ambas as bordas dos stents farmacológicos, sendo este efeito mais evidente na porção distal, especialmente nos primeiros três milímetros adjacentes à endoprótese.

A presença de alto conteúdo necrótico na borda dos stents não se correlacionou com alterações relevantes na área do vaso, luz e placa naquele segmento e nem resultou, nesta população, na ocorrência de eventos clínicos adversos. Por outro lado, o incremento no conteúdo fibro-lipídico esteve forte correlacionado com o incremento na área da placa na borda dos stents. Terapias sistêmicas (estatinas?) ou locais que reduzissem a formação deste componente poderiam resultar em menor ocorrência de reestenose nos segmentos de bordas.

A expressiva aderência da população avaliada ao tratamento farmacológico proposto, sobretudo ao uso das estatinas, pode ter influenciado os achados desta análise. Também, o implante do stent com pressão intermediária e pós-dilatação com balões curtos, pode ter minimizado o “barotrauma” nas bordas, alterando os desfechos. Estudos maiores, planejados com tal propósito, deverão avaliar estas hipóteses.

Referências Bibliográficas

- 1 Dangas G, Cocke TP, Sharma SK, Vidhun RR, Kakarala VV, Marmur JD, Ambrose JA. Early Changes in Minimal Luminal Diameter After Balloon Angioplasty and Directional Coronary Atherectomy. *J Invasive Cardiol.* 1998;10(7):372-375.
- 2 Mintz GS. Remodeling and Restenosis: Observations from Serial Intravascular Ultrasound Studies. *Curr Interv Cardiol Rep.* 2000;2(4):316-325.
- 3 Staab ME, Srivatsa SS, Lerman A, Sangiorgi G, Jeong MH, Edwards WD, Holmes DR Jr, Schwartz RS. Arterial remodeling after experimental percutaneous injury is highly dependent on adventitial injury and histopathology. *Int J Cardiol.* 1997;58(1):31-40.
- 4 Schweiger MJ, Ansari E, Giugliano GR, Mathew J, Islam A, Morrison J, Cook JR. Morphology and location of restenosis following bare metal coronary stenting. *J Invasive Cardiol.* 2006;18(4):165-8.
- 5 Costa MA, Angiolillo DJ, Tannenbaum M, Driesman M, Chu A, Patterson J, Kuehl W, Battaglia J, Dabbons S, Shamoan F, Fliesman B, Niederman A, Bass TA; STLLR Investigators. Impact of stent deployment procedural factors on long-term effectiveness and safety of sirolimus-eluting stents (final results of the multicenter prospective STLLR trial). *Am J Cardiol.* 2008 Jun 15;101(12):1704-11.

- 6 Carter AJ, Lee DP, Suzuki T, Bailey L, Lansky A, Jones R, Virmani R. Experimental evaluation of a short transitional edge protection balloon for intracoronary stent deployment. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000; 51(1):112-9
- 7 Wilcox JN, Okamoto EI, Nakahara KI, Vinten-Johansen J. Perivascular responses after angioplasty which may contribute to postangioplasty restenosis: a role for circulating myofibroblast precursors? *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Dec;947:68-90; discussão 90-2.
- 8 Pitt B, Mancini GB, Ellis SG, Rosman HS, Park JS, McGovern ME. Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I): reduction in atherosclerosis progression and clinical events. PLAC I investigation. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(5):1133-9;
- 9 Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DM, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, Hodis HN, DeBoer LW, Mahrer PR, Masteller MJ, Vailas LI, Alaupovic P, Hirsch LJ; MARS Research Group. Coronary angiographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). *Ann Intern Med.* 1993;119(10):969-76.
- 10 Arntz HR, Agrawal R, Wunderlich W, Schnitzer L, Stern R, Fischer F, Schultheiss HP. Beneficial effects of pravastatin (+/- colestyramine/niacin) initiated immediately after a coronary event (the randomized Lipid-Coronary Artery Disease [L-CAD] Study). *Am J Cardiol.* 2000;86(12):1293-8.

- 11 Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation*. 1995;92(8):2333-42.
- 12 Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;316(22):1371-5.
- 13 Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DG, Nissen SE, Tuzcu EM. Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2001 (2):297-306.
- 14 Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Nissen SE, Vince DG. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation*. 2002;106(17):2200-6.
- 15 Nair A, Klingensmith JD, Vince DG. Real-time plaque characterization and visualization with spectral analysis of intravascular ultrasound data. *Stud Health Technol Inform*. 2005;113:300-20.
- 16 Nair A, Calvetti D, Vince DG. Regularized autoregressive analysis of intravascular ultrasound backscatter: improvement in spatial accuracy of tissue maps. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2004;51(4):420-31.

- 17 Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, Vince DG, Virmani R, Surmely JF, Murata A, Takeda Y, Ito T, Ehara M, Matsubara T, Terashima M, Suzuki T. Accuracy of in vivo coronary plaque morphology assessment: a validation study of in vivo virtual histology compared with in vitro histopathology. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jun 20;47(12):2405-12.
- 18 Asano T, Kobayashi Y, Mintz GS, Ishio N, Fujimaki S, Ogawa Y, Nakayama T, Kuroda N, Komuro I. Effect of plaque volume on subsequent vessel remodeling at edges of sirolimus-eluting stents. *Am J Cardiol*. 2006 Oct 15;98(8):1041-4.
- 19 Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, Russell ME, Guagliumi G, Webb J, Hamburger J, Rutsch W, Kaiser C, Whitbourn R, Camenzind E, Meredith I, Reeves F, Nienaber C, Benit E, Disco C, Koglin J, Colombo A; TAXUS II Study Group. Vascular responses at proximal and distal edges of paclitaxel-eluting stents: serial intravascular ultrasound analysis from the TAXUS II trial. *Circulation*. 2004 Feb 10;109(5):627-33.
- 20 Weissman NJ, Koglin J, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Kutcher M, Wong SC, Strickland W, Mooney M, Russell ME, Ellis SG, Stone GW. Polymer-based paclitaxel-eluting stents reduce in-stent neointimal tissue proliferation: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Apr 19;45(8):1201-5.

- 21 Sakurai R, Hongo Y, Yamasaki M, Honda Y, Bonneau HN, Yock PG, Cutlip D, Popma JJ, Zimetbaum P, Fajadet J, Kuntz RE, Wijns W, Fitzgerald PJ; ENDEAVOR II Trial Investigators. Detailed intravascular ultrasound analysis of Zotarolimus-eluting phosphorylcholine-coated cobalt-chromium alloy stent in de novo coronary lesions (results from the ENDEAVOR II trial). *Am J Cardiol.* 2007 Sep 1;100(5):818-23.
- 22 Kaneda H, Ako J, Kataoka T, Miyazawa A, Terashima M, Ikeno F, Sonoda S, Shimada Y, Morino Y, Honda Y, Yock PG, Fitzgerald PJ. Effect of lumen narrowing within coronary stents on proximal and distal vessel segments following bare metal stent implantation. *Am J Cardiol.* 2005 Aug 1;96(3):376-8.
- 23 Balakrishnan B, Tzafriri AR, Seifert P, Groothuis A, Rogers C, Edelman ER. Strut position, blood flow, and drug deposition. Implication for single and overlapping drug-eluting stents. *Circulation* 2005;111:2958-2965.
- 24 Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, Pinto FJ, Rosenfield K, Siegel RJ, Tuzcu EM, Yock PG. 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 Apr;37(5):1478-92.

- 25 García-García HM, Mintz GS, Lerman A, Vince DG, Margolis MP, van Es GA, Morel MA, Nair A, Virmani R, Burke AP, Stone GW, Serruys PW. Tissue characterisation using intravascular radiofrequency data analysis: recommendations for acquisition, analysis, interpretation and reporting. *EuroIntervention*. 2009 Jun;5(2):177-89.
- 26 Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW; Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007 May 1;115(17):2344-51.
- 27 Forrester JS, Fishbein M, Helfant R, Fagin J. A paradigm for restenosis based on cell biology: clues for the development of new preventive therapies. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Mar 1;17(3):758-69.
- 28 Libby P, Schwartz D, Brogi E, Tanaka H, Clinton SK. A cascade model for restenosis. A special case of atherosclerosis progression. *Circulation*. 1992 Dec;86(6 Suppl):III47-52.
- 29 Schwartz RS, Topol EJ, Serruys PW, Sangiorgi G, Holmes DR Jr. Artery size, neointima, and remodeling: time for some standards. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Dec;32(7):2087-94.
- 30 Staab ME, Srivatsa SS, Lerman A, Sangiorgi G, Jeong MH, Edwards WD, Holmes DR Jr, Schwartz RS. Arterial remodeling after experimental percutaneous injury is highly dependent on adventitial injury and histopathology. *Int J Cardiol*. 1997 Jan 3;58(1):31-40.

- 31 Labinaz M, Pels K, Hoffert C, Aggarwal S, O'Brien ER. Time course and importance of neoadventitial formation in arterial remodeling following balloon angioplasty of porcine coronary arteries. *Cardiovasc Res.* 1999 Jan;41(1):255-66.
- 32 Costa MA, Sabate M, Kay IP, de Feyter PJ, Kozuma K, Serrano P, de Valk V, Albertal M, Ligthart JM, Disco C, Foley DP, Serruys PW. Three-dimensional intravascular ultrasonic volumetric quantification of stent recoil and neointimal formation of two new generation tubular stents. *Am J Cardiol.* 2000 Jan 15;85(2):135-9.
- 33 Welt FG, Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 Nov 1;22(11):1769-76.
- 34 Serruys PW, Foley DP, Pieper M, Kleijne JA, de Feyter PJ; TRAPIST investigators. The TRAPIST Study. A multicentre randomized placebo controlled clinical trial of trapidil for prevention of restenosis after coronary stenting, measured by 3-D intravascular ultrasound. *Eur Heart J.* 2001 Oct;22(20):1938-47.
- 35 Holmes DR Jr, Savage M, LaBlanche JM, Grip L, Serruys PW, Fitzgerald P, Fischman D, Goldberg S, Brinker JA, Zeiher AM, Shapiro LM, Willerson J, Davis BR, Ferguson JJ, Popma J, King SB 3rd, Lincoff AM, Tcheng JE, Chan R, Granett JR, Poland M. Results of Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation.* 2002 Sep 3;106(10):1243-50.

- 36 Liu X, Huang Y, Hanet C, Vandormael M, Legrand V, Dens J, Vandenbossche JL, Missault L, Vrints C, De Scheerder I. Study of antirestenosis with the BiodivYsio dexamethasone-eluting stent (STRIDE): a first-in-human multicenter pilot trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003 Oct;60(2):172-8; apresentação 179.
- 37 Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jan 16;39(2):183-93.
- 38 Waksman R, Raizner AE, Yeung AC, Lansky AJ, Vandertie L. Use of localised intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis: the INHIBIT randomised controlled trial. *Lancet.* 2002 Feb 16;359(9306):551-7.
- 39 Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, Tripuraneni P, Lansky AJ, Jani S, Wong SC, Fish D, Ellis S, Holmes DR, Kerieakes D, Kuntz RE. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med.* 2001 Jan 25;344(4):250-6.
- 40 Albiero R, Nishida T, Adamian M, Amato A, Vaghetti M, Corvaja N, Di Mario C, Colombo A. Edge restenosis after implantation of high activity (32)P radioactive beta-emitting stents. *Circulation.* 2000 May 30;101(21):2454-7.

- 41 Feres F, Munoz J, Abizaid A, Staico R, Kuwabara M, Mattos L, Centemero M, Maldonado G, Albertal M, Vaz VD, Ferreira E, Tanajura LF, Chaves A, Sousa A, Sousa JE. Angiographic and intravascular ultrasound findings of the late catch-up phenomenon after intracoronary beta-radiation for the treatment of in-stent restenosis. *J Invasive Cardiol*. 2005 Sep;17(9):473-7.
- 42 Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Kim YH, Lee SW, Moon DH, Oh SJ, Song JM, Han KH, Kang DH, Song JK, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Late intravascular ultrasound findings of patients treated with brachytherapy for diffuse in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004 Oct;63(2):208-14.
- 43 Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IM, Seixas AC, Staico R, Mattos LA, Sousa AG, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW. 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 Jan 16;103(2):192-5.
- 44 Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, Russell ME. 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 Jan 7;107(1):38-42.

- 45 Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnàr F, Falotico R; RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002 Jun 6;346(23):1773-80.
- 46 Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE; SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003 Oct 2;349(14):1315-23.
- 47 Sakurai R, Ako J, Morino Y, Sonoda S, Kaneda H, Terashima M, Hassan AH, Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Bonneau HN, Yock PG, Fitzgerald PJ, Honda Y; SIRIUS Trial Investigators. Predictors of edge stenosis following sirolimus-eluting stent deployment (a quantitative intravascular ultrasound analysis from the SIRIUS trial). *Am J Cardiol*. 2005 Nov 1;96(9):1251-3.
- 48 Sakurai R, Hongo Y, Yamasaki M, Honda Y, Bonneau HN, Yock PG, Cutlip D, Popma JJ, Zimetbaum P, Fajadet J, Kuntz RE, Wijns W, Fitzgerald PJ; ENDEAVOR II Trial Investigators. Detailed intravascular ultrasound analysis of Zotarolimus-eluting phosphorylcholine-coated cobalt-chromium alloy stent in de novo coronary lesions (results from the ENDEAVOR II trial). *Am J Cardiol*. 2007 Sep 1;100(5):818-23.

- 49 Atary JZ, Bergheanu SC, van der Hoeven BL, Atsma DE, Bootsma M, van der Kley F, Zeppenfeld K, Jukema JW, Schalij MJ. Impact of sirolimus-eluting stent implantation compared to bare-metal stent implantation for acute myocardial infarction on coronary plaque composition at nine months follow-up: a Virtual Histology intravascular ultrasound analysis. Results from the Leiden MISSION! intervention study. *EuroIntervention*. 2009 Nov;5(5):565-72.
- 50 García-García HM, Gonzalo N, Tanimoto S, Meliga E, de Jaegere P, Serruys PW. Characterization of edge effects with paclitaxel-eluting stents using serial intravascular ultrasound radiofrequency data analysis: the BETAX (BEside TAXus) Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008 Oct;61(10):1013-9.
- 51 Farb A, Kolodgie FD, Hwang JY, Burke AP, Tefera K, Weber DK, Wight TN, Virmani R. Extracellular matrix changes in stented human coronary arteries. *Circulation*. 2004 Aug 24;110(8):940-7.
- 52 Farb A, Burke AP, Kolodgie FD, Virmani R. Pathological mechanisms of fatal late coronary stent thrombosis in humans. *Circulation*. 2003 Oct 7;108(14):1701-6.
- 53 Finn AV, Nakazawa G, Joner M, Kolodgie FD, Mont EK, Gold HK, Virmani R. Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007 Jul;27(7):1500-10.

- 54 Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM; ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006 Apr 5;295(13):1556-65.
- 55 Philipp S, Böse D, Wijns W, Marso SP, Schwartz RS, König A, Lerman A, Garcia-Garcia HM, Serruys PW, Erbel R. Do systemic risk factors impact invasive findings from virtual histology? Insights from the international virtual histology registry. *Eur Heart J*. 2010 Jan;31(2):196-202.
- 56 Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, Tanaka N, Kimura M, Ehara M, Kinoshita Y, Matsubara T, Matsuo H, Asakura K, Asakura Y, Terashima M, Takayama T, Honye J, Hirayama A, Saito S, Suzuki T. Effect of fluvastatin on progression of coronary atherosclerotic plaque evaluated by virtual histology intravascular ultrasound. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009 Jul;2(7):689-96.
- 57 Hong MK, Park DW, Lee CW, Lee SW, Kim YH, Kang DH, Song JK, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Effects of statin treatments on coronary plaques assessed by volumetric virtual histology intravascular ultrasound analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009 Jul;2(7):679-88.