

Revascularização cirúrgica do miocárdio em pacientes com stents coronários

Coronary artery bypass grafts in patients with coronary stents

Luis Sérgio de Moura FRAGOMENI, Roque Paulo FALLEIRO, Gustavo HOPPEN, Guilherme KRAHL

RBCCV 44205-774

Resumo

Objetivo: Analisar as características cirúrgicas de pacientes operados após a intervenção coronária percutânea (ICP).

Método: Cinquenta e seis pacientes (41 H e 15 M), no momento da revascularização cirúrgica do miocárdio, já tinham sido manejados com o implante de stents coronarianos. Foram implantados 116 stents em 101 intervenções. Trinta e dois pacientes tinham três ou mais vasos com estenose significativa. Seis pacientes com lesões graves no tronco da artéria coronária esquerda (TCE) foram tratados com stents. Desde a colocação do primeiro stent, 12 pacientes desenvolveram lesões *de novo* graves no TCE. Em seis (50%), a estenose grave se desenvolveu em até seis meses da colocação do stent. Vinte (35,7%) pacientes eram diabéticos. Em 22 (39,2%) doentes, no momento da cirurgia, havia diminuição significativa da fração de ejeção do VE ($p < 0,001$), quando comparada à da primeira ICP. A

revascularização cirúrgica constou do implante de 160 enxertos coronarianos. A análise transoperatória incluiu biópsia da parede coronária e do músculo adjacente.

Resultados: Achados transoperatórios evidenciaram tecidos adjacentes à área do stent mais endurecidos e inflamados quando comparados a outros sítios coronarianos. Dezesete pacientes operados sem descontinuidade dos antiadesivos plaquetários necessitaram de maior reposição sangüínea. Não houve mortalidade hospitalar pós-cirúrgica.

Conclusão: Nos pacientes operados após a colocação de stents, questões como perda da função ventricular, arterite ou lesões *de novo* adicionam complexidade ao ato cirúrgico. Em razão da disfunção endotelial causada pelos stents, enxertos poderão ocluir mais cedo. Em adição, a eficiência do tratamento clínico associado poderá não ser a mesma.

Descritores: Contenedores. Revascularização miocárdica. Arteriosclerose Coronária.

Trabalho realizado no Hospital São Vicente de Paulo, Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, RS.

Endereço para correspondência:
Luis Sérgio de Moura Fragomeni
Rua Teixeira Soares, 777 sala 702. CEP 99010-080- Passo Fundo, RS. Tel 54 3116762 fax 54 3111423.
E-mail: fragomeni@annex.com.br

Artigo recebido em agosto de 2005
Artigo aprovado em outubro de 2005

Abstract

Objective: To observe the surgical characteristics of patients operated on after percutaneous coronary intervention (PCI).

Method: Fifty-six patients (41 M and 15 F), by the time of coronary artery by-pass grafts (CABG), already had undergone coronary stenting procedures. In 101 PCI, 116 stents were implanted. By the time of the first PCI, 32 patients had three or more coronaries with severe stenosis. Six patients were treated with PCI for severe left main stem stenosis. Since the implantation of the first stent, 12 patients developed severe de novo lesions in the left coronary trunk. In six of these, the stenosis was developed in 6 months after the implant of the stent. Diabetes was present in 35.7% of the patients. In 22 patients (39.2%), at the time of CABG, the left ventricular (LV) function was reduced ($p<0.001$). At surgery,

160 grafts were implanted. Surgical studies included coronary and muscle biopsy.

Results: Surgical observation showed arteritis and inflammatory tissues adjacent to the stent in comparison to other areas. Seventeen patients that could not have antiplatelets drugs withdrawn needed more blood transfusion. There were no hospital deaths.

Conclusion: In patients operated on after stents implantation, facts like loss in LV function or de novo vascular lesions add complexity to surgical cases and may impair long-term results. Due to endothelial dysfunction caused by stents, grafts may close earlier. In addition, the efficiency of clinical therapy may not be the same.

Descriptors: Stents. Myocardial revascularization. Coronary arteriosclerosis.

INTRODUÇÃO

Com a crescente utilização de stents para correção de estenoses coronarianas, é natural que cirurgias de revascularização miocárdica estejam também sendo indicadas para pacientes já portadores dessas próteses endovasculares. Apesar das publicações relatando os problemas inerentes a esse grupo especial de pacientes ainda serem incipientes [1-3], observações que denotam a presença de alterações vasculares e miocárdicas específicas na região dos stents e também em suas adjacências têm causado crescente preocupação. Há evidências de que essas próteses instaladas na luz dos vasos possam produzir uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica [4] e também estimular a liberação de fatores de crescimento e citocinas, resultando em disfunção endotelial [5]. Com o intuito de relatar as alterações vasculares e miocárdicas identificadas nesses pacientes, de correlacioná-las com as indicações da ICP iniciais e de alertar sobre as implicações do manuseio prévio das coronárias no resultado cirúrgico deste grupo, descreve-se aqui o relato dessa experiência recente.

MÉTODO

Foi analisado um grupo de 56 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. No momento da cirurgia, todos os pacientes já tinham implantado stent coronário. Foram estudados 41 homens e 15 mulheres, com idade média de $60 \pm 6,25$ anos. Vinte (35,7%) pacientes eram diabéticos. Tinham sido implantados 116 stents em 101 intervenções. No momento do primeiro procedimento, 32 (57%) pacientes tinham estenose significativa em três ou mais vasos. Foram também tratadas com stents lesões graves no tronco da artéria coronária esquerda (TCE) em seis pacientes. Dezoito pacientes realizaram intervenção por cateter duas vezes; dez doentes, três vezes; e dois, quatro

vezes. A artéria tratada com maior frequência foi a descendente anterior (39 pacientes). Num mesmo paciente deste grupo de 39, num período de oito meses, em razão de repetidas reestenoses, foram implantados quatro stents e realizada angioplastia por balão nesta mesma artéria e no seu ramo diagonal. Nesse período, outro stent foi colocado na artéria coronária direita.

Desde a colocação do primeiro stent, 12 pacientes desenvolveram lesões graves no TCE, detectadas na angiografia pré-operatória (21,4%, $p<0,005$). Em seis (50%), esta lesão ocorreu em até seis meses da colocação do stent. Em 22 (39,2%) pacientes, no momento da cirurgia, havia diminuição significativa da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) quando comparada à do momento da primeira ICP ($p<0,001$). Neste subgrupo de pacientes com piora significativa da FEVE (Figura 1), sete (31%) eram diabéticos, todos tinham lesões em três vasos, receberam 44 stents (dois por paciente) e foram operados num período médio de 9,5 meses após a primeira ICP. No grupo geral, 40 (72%) pacientes foram operados nos primeiros 12 meses após o implante de stents. No momento da cirurgia, foram realizados 160 enxertos coronarianos, sendo que em cinco pacientes os enxertos foram exclusivamente venosos. Seguindo o modelo idealizado por Gomes et al. [1], a análise transoperatória incluiu biópsia da parede da artéria coronária imediatamente distal ao stent, do músculo adjacente e, em alguns pacientes, foram também realizadas biópsias da própria endoprótese e de músculo distante do sítio do stent para comparação histológica. Dezesete (30%) pacientes operados estavam em pleno uso de antiadesivos plaquetários, sem a suspensão usual para os casos cirúrgicos por se tratar de casos com angina instável. A análise estatística foi realizada utilizando-se o teste exato de Fisher e o teste "t" de Student. Os pacientes assinaram Consentimento Informado, no qual foram explicitadas as características do estudo.

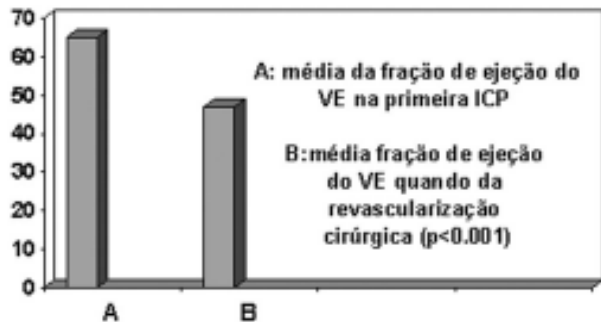


Fig. 1 - Queda da fração de ejeção do VE após ICP

RESULTADOS

Achados transoperatórios evidenciaram tecidos adjacentes à área do stent mais endurecidos e inflamados em relação a outros sítios coronarianos. Em alguns pacientes, esses achados macroscópicos eram bem evidentes (Figura 2A e 2B). A microscopia da Figura 3 demonstra hialinose da íntima, enquanto a da Figura 4 evidencia a presença de trombo da luz vascular substituído por proliferação fibroblástica com recanalização. Na Figura 5, é evidenciado o infiltrado inflamatório adventicial. A Figura 6 mostra o aparecimento de lesão grave no TCE sete meses após o implante de stent no ramo marginal da circunflexa. Em razão do uso contínuo de antiadesivos plaquetários em 30% dos pacientes, neste grupo o sangramento pós-operatório foi mais intenso, havendo necessidade de mais transfusão sanguínea e a permanência dos drenos pleural e mediastinal foi mais prolongada (Figura 7). Não houve mortalidade cirúrgica no período hospitalar.

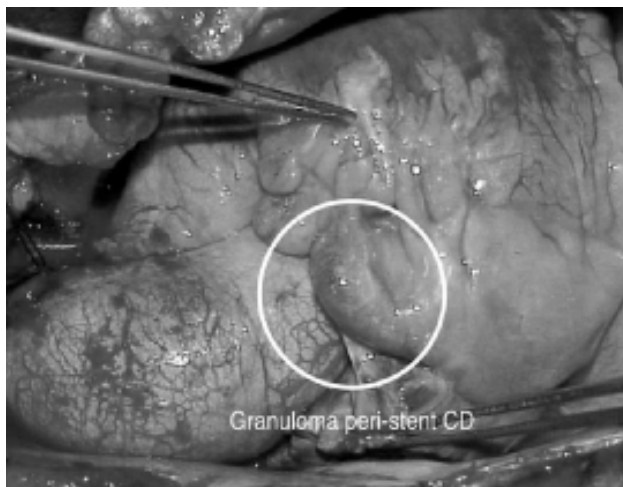


Fig. 2A - Imagem transoperatória em que se observa a formação de um granuloma na zona do stent na artéria coronária direita

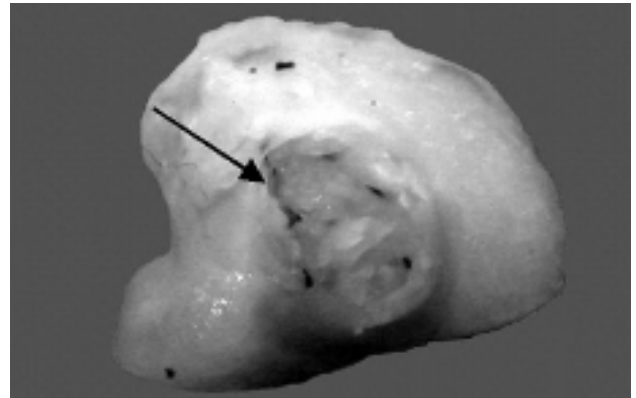


Fig. 2B - Corte transversal de artéria coronária com proliferação de tecido inflamatório e oclusão intra-stent

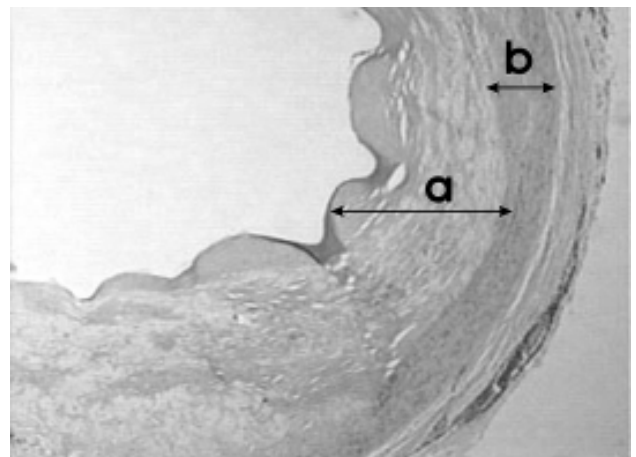


Fig. 3 - Corte histológico transversal da artéria coronária descendente anterior pós-implante de stent demonstrando hialinose da íntima (a) e o músculo da parede do vaso (b)

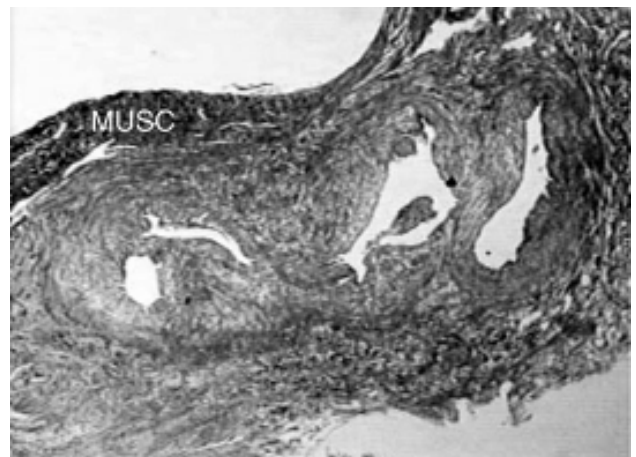


Fig. 4 - Corte histológico transversal da artéria coronária com a presença de trombo na luz vascular substituído por proliferação fibroblástica com recanalização. Identifica-se, ainda, fragmento de tecido muscular da parede coronária (Tricrômico de Mallory)

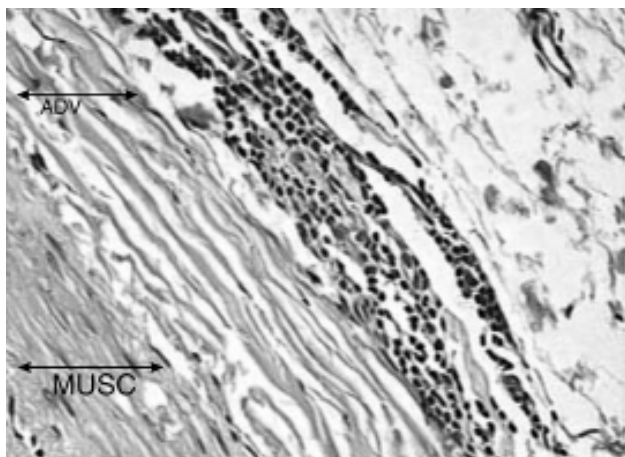


Fig. 5 - Corte histológico demonstrando infiltrado inflamatório adventicial

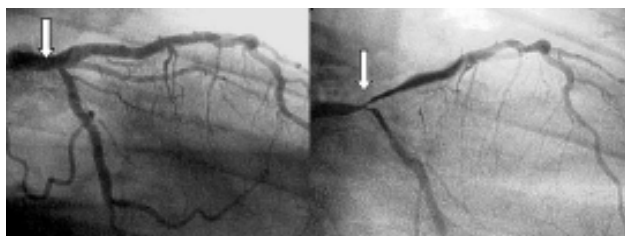


Fig. 6 - Cinecoronariografia demonstrando TCE normal quando do implante de stent no ramo marginal da artéria circunflexa. Presença de lesão grave no TCE incluindo as artérias circunflexa e descendente anterior, sete meses após

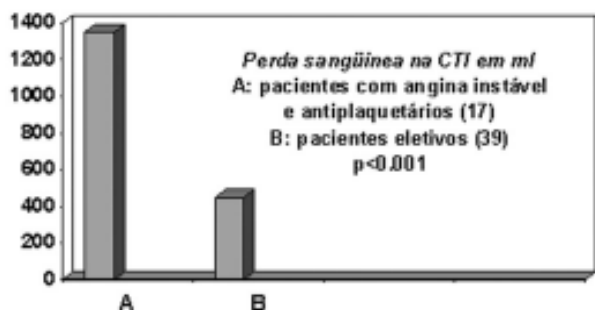


Fig. 7 - Taxa de sangramento pós-operatório em pacientes operados com e sem suspensão eletiva dos antiplaquetários

COMENTÁRIOS

Os stents coronarianos têm sido amplamente empregados no mundo todo para tratar lesões coronarianas graves. Recente análise conjunta de seis hospitais norte-americanos demonstra uma utilização de stents crescente, numa porcentagem de 6,8% ao ano, em contraste com a cirurgia de revascularização, que vem declinando na taxa de 1,9% ao ano [6]. No grupo dos pacientes tratados para cardiopatia

isquêmica, 65,4% o eram por ICP, dos quais, em 83% houve a intervenção num único vaso. Nos últimos três anos, estes números não se alteraram significativamente. Portanto, é compreensível que, em um crescente número de casos em que a indicação cirúrgica se faz necessária, esses pacientes já tenham sido inicialmente tratados com endopróteses. Relatos de grupos cirúrgicos sobre esses pacientes incluem a observação de que os tecidos que circundam os stents e a própria parede arterial coronariana apresentam uma reação tipo inflamatória até então não identificada nos pacientes sem stents. A formação de uma reação tipo granuloma na área do stent é notada com frequência. A reação do corpo estranho intracoronariano pode desencadear um processo de evolução para inflamação crônica, com a presença de macrófagos com grande número de vacúolos fagocíticos e poucas organelas secretoras [7]. Além disso, a presença de grande número de macrófagos próximos à área de implante pode prever o aparecimento de nova estenose pós-implante de stent [8]. Há evidências de que as lesões inflamatórias causadas pelos stents são mais acentuadas do que as causadas apenas pela dilatação por balão. Nos stents há intensa reação inflamatória que infiltra a estrutura metálica dos stents, composta de linfócitos, histiócitos e eusínófilos [9,10].

A estratificação do risco de pacientes com doença isquêmica crônica do coração envolve usualmente fatores como função ventricular (FV) e fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo, preditores acurados de sobrevida em longo prazo dos pacientes com doença coronariana. Somam-se a esses a extensão anatômica e a gravidade do envolvimento aterosclerótico das artérias coronárias, o número de vasos envolvidos e a evidência de recente ruptura de uma placa coronariana. Pode-se prever assim, em curto espaço de tempo, um alto risco de infarto do miocárdio ou, mesmo, a morte [11]. No grupo de pacientes encaminhados à cirurgia após ICP, esses fatores estão com frequência presentes em razão do insucesso na utilização das endopróteses. Não raro, nota-se que as alterações perivasculares e miocárdicas adjacentes aos implantes impedem que os enxertos vasculares sejam implantados em sítios próximos à estenose mais significativa, prática comum entre os cirurgiões. O múltiplo manuseio de estenoses e reestenoses com dilatações por balão, lâminas rotadoras, novos stents, induzem a acentuadas reações perivasculares e miocárdicas adjacentes, induzindo à redução da luz do vaso à distância e exigindo que as anastomoses sejam bem mais distais do que o inicialmente planejado. A liberação de citocinas, a proliferação neointimal, o acúmulo de lípidos e a conseqüente disfunção endotelial, o sinergismo do stent com a placa aterosclerótica e a potencialização da reação inflamatória local [5] podem ser mecanismos que expliquem a constatação de que, nesta série em 12 pacientes, houve o surgimento de lesões graves do TCE que não estavam presentes no momento da primeira ICP. Na metade desses pacientes, essa lesão grave se formou em menos de seis meses.

Apesar de não termos tido óbito no período hospitalar, é preocupante o fato de que, nessa série, 39,2% dos pacientes operados tinham a FV e a FE diminuídas de forma significativa no momento da cirurgia, quando comparadas àquelas no momento da primeira ICP, o que, muito provavelmente, afetará os resultados em longo prazo.

Apesar da doença isquêmica cardíaca permanecer ainda um grave problema de saúde pública, as opções terapêuticas, tanto clínicas como cirúrgicas, têm melhorado significativamente nas últimas décadas. Grüntzig et al. [12], em 1979, com a utilização do cateter-balão, foram pioneiros nesta terapia. Várias formas adicionais de tratamento percutâneo foram desenvolvidas ao longo dos anos, como as lâminas rotadoras, o laser, a fotoablação, os stents. Apesar de todos os benefícios e progressos alcançados com essa forma não tão invasiva quanto à cirurgia, muitos pacientes não têm uma anatomia favorável ao tratamento percutâneo, de modo que a reestenose ocorre em 30 a 40% das lesões tratadas em seis meses [13,14]. A introdução da tecnologia de stents recobertos por fármacos busca obter um efeito antiproliferativo e, assim, amenizar a reestenose [15,16]. Entretanto, a rapamicina (Sirolimus) tem sido considerada uma agonista das plaquetas, podendo induzir trombose intracoronária [17], fato que está sendo investigado pelo *Food and Drug Administration* - FDA [18]. Virmani et al. [19] relataram um caso de hipersensibilidade localizada e trombose coronariana tardia secundária ao implante de stent Cypher. Apesar do estudo BARI [20] ter demonstrado que a redução média da mortalidade dos pacientes diabéticos após 5,4 anos de seguimento foi maior nos pacientes operados dos que nos tratados por angioplastia (5,8% contra 20,6%, $p=0,0003$), 35,7% dos pacientes aqui descritos eram diabéticos. A cirurgia de revascularização tem, por sua vez, uma história de mais de 30 anos. Porém, apesar de muitos progressos técnicos, como cirurgias menos invasivas e a não-utilização da circulação extracorpórea em casos selecionados, da disponibilidade de serem tratadas lesões complexas e extensas, ainda se trata de um procedimento aberto, bem mais invasivo do que os aplicados pela ICP. Esse é um fato que tem favorecido a aceitação por parte do paciente de ser submetido à ICP em condições técnicas desfavoráveis e com menor chance de sucesso a médio e longo prazo. Inicialmente, um dos pontos favoráveis à ICP era o menor custo em relação à cirurgia. Hoje, com a crescente atuação em multivasos e repetidas intervenções em face da ocorrência de reestenoses, pelo Sistema Único de Saúde, o procedimento cirúrgico convencional ficou, em regra, menos dispendioso (custo hospitalar SUS de um stent: R\$ 4.843; cirurgia de revascularização completa: R\$ 5.694). Sabe-se hoje haver consenso de que a eficiência almejada no tratamento da doença isquêmica do coração passará, necessariamente, pela prevenção, com uma atuação direcionada para a gênese da aterosclerose. Até que este momento surja, métodos como a

ICP e a cirurgia, que se propõem a tratar após a lesão da placa aterosclerótica ser instalada, têm alcançado resultados animadores no sentido de amenizar o risco de eventos coronarianos, morbidade e morte. Quanto aos stents, é preocupante a constatação atual de que mesmo nos de segunda geração, os farmacológicos, já no primeiro ano pós-implante, 40% das novas ICPs não são indicadas para tratar reestenose no local do stent, mas o são em razão da progressão da doença coronariana. Nos anos subsequentes, a progressão da aterosclerose tem sido ainda a principal responsável pelos desfechos clínicos adversos (quatro vezes mais provável do que a reestenose no local do stent) [21]. Se essas observações forem confirmadas num futuro próximo, os benefícios dos stents com fármacos a longo prazo podem ser substancialmente minimizados (efeito do corpo estranho, disfunção endotelial?). A seleção de pacientes, o melhor método a ser utilizado em subgrupos com diabetes, lesões graves de TCE, multiarteriais com anatomia desfavorável, o momento de se optar por alguma intervenção já estão bem definidos nas diretrizes disponíveis na literatura [11,22]. Opções técnicas, seja pela insistência nos métodos percutâneos, seja pela cirurgia, baseadas em opções pessoais ou em razão do apelo tecnológico disponível, não têm evidências científicas até então estabelecidas, podem piorar os resultados de cada método como os que conhecemos hoje.

CONCLUSÃO

Pacientes para revascularização cirúrgica, quando previamente tratados com implante de stents, pertencem a um grupo de maior morbidade inicial e, provavelmente, maior mortalidade tardia. Acredita-se que com o uso indiscriminado de stents, especialmente com o prenúncio de que sua melhora tecnológica estará solucionando os problemas da oclusão precoce e da reação inflamatória, os resultados cirúrgicos daqueles pacientes já submetidos à ICP serão piores. Em razão da disfunção endotelial causada por essas endopróteses, enxertos poderão ocluir mais cedo e teme-se que a eficiência do tratamento clínico associado não seja a mesma.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Instituto de Patologia de Passo Fundo pelo auxílio na avaliação da anatomia patológica e à professora Dileta Cechetti pelo auxílio estatístico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gomes WJ, Gianotti Filho O, Catani R, Paez RP, Hossne Jr. NA, Buffolo E. Alterações inflamatórias das artérias coronárias e do miocárdio induzidas por stents coronários. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2002;17(4):293-8.

2. Gomes WJ, Buffolo E. Stent coronário e inflamação. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2003;18(4):III-VII.
3. Taniyasu N, Akiyama K, Hirota J, Iba Y. Newly developed left main coronary artery lesion after coronary stenting. *J Cardiovasc Surg.* 2002;43(1):55-8.
4. Almagor M, Keren A, Banai S. Increased C-reactive protein level after coronary stent implantation in patients with stable coronary artery disease. *Am Heart J.* 2003;145(2):248-53.
5. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105(9):1135-43.
6. Mack MJ, Brown PP, Kugelmass AD, Battaglia SL, Tarkington LG, Simon AW et al. Current status and outcomes of coronary revascularization 1999 to 2002: 148.396 surgical and percutaneous procedures. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(3):761-8.
7. Elias PM, Epstein WL. Ultrastructural observations on experimentally induced foreign-body and organized epithelioid-cell granulomas in man. *Am J Pathol.* 1968;52(6):1207-23.
8. Moreno PR, Bernardi VH, Lopez-Cuellar J, Newell JB, McMellon C, Gold HK et al. Macrophage infiltration predicts restenosis after coronary intervention in patients with unstable angina. *Circulation.* 1996;94(12):3098-102.
9. Karas SP, Gravanis MB, Santoian EC, Robinson KA, Andernerg KA, King SB III. Coronary intimal proliferation after balloon injury and stenting in swine: an animal model of restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(2):467-74.
10. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, Walley VM, Edwards WD, Schwartz RS et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation.* 1999;99(1):44-52.
11. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS et al. ACC/AHA 2002 Guideline update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee on the management of patients with chronic stable angina). *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(1):159-68.
12. Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 1979;301(2):61-8.
13. Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA, Whitlow PL, Hofling B, Simonton CA et al. A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. The CAVEAT Study Group. *N Engl J Med.* 1993;329(4):221-7.
14. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I et al. A randomized comparison of coronary- stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 1994;331(8):496-501.
15. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation.* 2001;104(17):2007-11.
16. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2002;346(23):1773-80.
17. Choi SB. CYPHER coronary stents and risk of thrombosis. *CMAJ.* 2003;169(3):218.
18. FDA Public Health Web Notification. Information for physicians on sub-acute thromboses (SAT) and hypersensitivity reactions with use of the Cordis CYPHER™ coronary stent. Acessado 29/10//2003. Disponível em: <http://fda.gov/cdrh/safety/cypher.html>
19. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent. Should we be cautious? *Circulation.* 2004;109(6):701-5.
20. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation.* 1997;96(6):1761-9.
21. Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, Chauhan MS, Marulkar S, Massaro J et al. Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation.* 2004;110(10):1226-30.
22. Guimarães JI, Sousa JE, Ribeiro E, Mattos LA, Sousa AGRM, Nunes GL et al. Diretriz de indicações e utilizações de intervenções percutâneas e stent intracoronariano na prática clínica. *Arq Bras Cardiol.* 2003;80(supl. I):1-14.