

Cirurgia de revascularização miocárdica após intervenção coronária percutânea. Podemos obter os mesmos resultados?

Walter J. Gomes¹, Enio Buffolo²

O número dos pacientes submetidos previamente à intervenção coronária percutânea (ICP) com implante de stent e, subsequentemente, referidos para cirurgia de revascularização miocárdica (RM) tem aumentado consideravelmente, constituindo já parte substancial da casuística cirúrgica. Entretanto, paralelamente, tem-se acentuado as preocupações com os resultados em curto e longo prazo dos pacientes submetidos à RM pós-ICP/stent [1]. Novas evidências científicas parecem reforçar tal apreensão, com recentes publicações ressaltando os achados de disfunção endotelial coronária em longo prazo, induzidas pela nova geração de stents farmacológicos (SF).

A função endotelial, que inequivocamente é comprometida pela inserção de stents convencionais (SC) [1], parece ser adicionalmente afetada pelo uso dos SF. Inicialmente, Togni et al. [2] demonstraram que os stents revestidos com sirolimus (Cypher; Cordis, J&J) foram associados com vasoconstrição coronária paradoxal no exercício, sugerindo a disfunção endotelial induzida pela droga como o mecanismo subjacente. Em seguida, Hofma et al. [3] avaliaram a função endotelial coronária, seis meses após implante de SC, comparando com os SF. A conclusão foi que o implante de Cypher comprometeu a resposta coronária vasomotora endotélio-dependente comparado com o implante de SC, mesmo na evolução em longo prazo. As consequências clínicas tardias destes achados permanecem desconhecidas.

A exacerbação da disfunção endotelial induzida pelos SF pode ter diversas implicações. Primeiramente, menor eficácia no alívio do sintoma anginoso, já que a disfunção endotelial está envolvida no mecanismo desencadeador da angina. Surpreendentemente, não há dados consistentes na literatura médica sobre a eficiência dos stents farmacológicos no alívio da angina. A consequência seguinte da disfunção endotelial é a trombose. As incidências de trombose subaguda e tardia com SC e SF foram inicialmente descritas como sendo similares. Nos primeiros estudos, a incidência acumulada de trombose de SF, em 9 a 12 meses, variou de 0,4% a 0,6% [1].

Entretanto, evidências preliminares de aumento de trombose subaguda e tardia dos SF puderam ser encontradas nas metanálises comparando resultados de SC e SF [4]. Já que os estudos clínicos não tiveram poder estatístico para detectar diferenças nas incidências de trombose, as metanálises puderam sugerir o risco aumentado do evento. Assim, houve um incremento no risco de infarto agudo do miocárdio (IAM), que foi aumentado 1,94 vezes com uso de SF (IC 95% de 0,89 a 4,23, $p = 0,096$). O SF também foi associado a maior risco de trombose, de magnitude similar ao excesso de risco observado com a incidência de IAM [4].

Trabalhos subsequentes mostraram que a incidência de trombose com o uso de SF no mundo real era pelo menos o dobro da inicialmente relatada, aproximadamente 1,3%. Na análise multivariada, a cessação prematura de uso de antiplaquetários, insuficiência renal, lesões coronárias em bifurcações, diabetes e fração de ejeção baixa foram identificados como fatores preditores de trombose de SF. A mortalidade observada nos pacientes que tiveram trombose de SF foi de 45% [5].

Recentemente, dados de outros estudos mostraram que a incidência de trombose de SF continua crescendo. No estudo ERACI III [6], durante o período de $18,3 \pm 8,8$ meses de seguimento (variando de 5 a 36 meses), dos 225 pacientes incluídos no estudo, 3,1% apresentaram trombose do SF. O tempo decorrido entre a inserção do stent e a ocorrência da trombose variou entre 3 e 927 dias. A trombose do stent foi sempre associada a eventos cardíacos maiores (morte ou IAM), a trombose tardia foi identificada mesmo tardiamente após a parada da medicação antiplaquetária.

Este achado foi reforçado pelos dados gerados pelo estudo BASKET-LATE [7]. Este estudo comparou os resultados tardios (até 18 meses de acompanhamento) em pacientes submetidos a implante de SC ou SF, analisando a incidência dos eventos clínicos relacionados à trombose tardia do stent. A incidência de trombose tardia do stent foi duas vezes maior nos pacientes tratados com SF, enquanto que os eventos clínicos relacionados à trombose foram duas vezes mais frequentes em pacientes

tratados com SF. Os eventos clínicos relacionados com a trombose (definidos como IAM não-fatal e morte/IAM não-fatal) foram 3,3 superiores. A trombose tardia com SC tendeu a ocorrer nos primeiros 150 dias após a interrupção do clopidogrel, enquanto que, no SF, os eventos ocorreram com distribuição uniforme durante toda a extensão temporal do estudo.

No recente Congresso Mundial de Cardiologia, em Barcelona, as apresentações de novas metanálises trouxeram importantes revelações, analisando os dados publicados dos resultados em longo prazo do uso de SF.

A primeira metanálise enfocou os trabalhos randomizados controlados duplo-cego que compararam os SF com SC. No total, 1685 pacientes com Cypher versus 1675 casos com SC dos estudos RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS e C-SIRIUS foram incluídos; enquanto 878 pacientes com Taxus versus 879 com SC foram incluídos dos estudos TAXUS II, IV, V e VI. A análise concentrou nos desfechos principais de morte (de todas as causas), IAM com onda Q e combinado morte e IAM com onda Q, de maneira a refletir a incidência de trombose de stent.

Para os estudos com Cypher, a incidência combinada de morte e IAM-Q foi significativamente maior com os stents Cypher do que os SC em 3 anos, 6% versus 4%, representando um aumento de risco relativo de 33%.

Para os estudos com Taxus, a incidência do desfecho combinado de morte e IAM-Q foi 1% maior de risco relativo para o Taxus comparado com o SC em 3 anos, 3,5% versus 3,1%. Analisando a seguir os dados dos acompanhamentos mais tardios dos pacientes, a incidência de morte de todas as causas ou IAM-Q foi 2,4% maior para os stent Cypher, quando comparado com os SC (6,3% vs 3,9%) e 0,3 superior para os stents Taxus versus SC (2,6% vs 2,3%).

Análise adicional dos dados mostrou que houve um aumento de 38% no risco relativo de eventos combinados de morte (de todas as causas) e IAM-Q em pacientes com stent Cypher comparado com os SC, e um aumento de 16% em pacientes com Taxus versus o grupo com SC [8].

Portanto, a incidência combinada de morte e IAM-Q ocorre mais frequentemente com pacientes com SF comparados com aqueles com SC, embora a magnitude do excesso de eventos clínicos observados com os SF ainda permaneça por ser claramente definida. Estes achados reforçam a necessidade de avaliação criteriosa dos riscos e benefícios do uso indiscriminado dos SF. A trombose tardia do stent pode determinar IAM ou a morte, tanto súbita ou como consequência de insuficiência cardíaca secundária ao IAM.

Nordmann et al. [9], em outra metanálise, apresentaram importantes dados sobre a mortalidade total, examinando separadamente as de causa cardíaca e as de causa não-cardíaca. A razão de chances (odds

ratio OR) para mortalidade total aos 3 anos foi 1,25 para os dados combinados de ambos SF, 1,25 para o Cypher e 1,10 para o Taxus, relativo ao SC. Aparentemente, este resultado foi devido à incidência de mortes não-cardíacas, com OR de 1,40 para morte não-cardíaca entre os pacientes tratados com SF em 3 anos.

As evidências preliminares sugerem que Cypher, mas não Taxus, pode aumentar a mortalidade não-cardíaca. O acompanhamento de longo prazo e a avaliação das causas específicas das mortes, em pacientes que receberam Cypher, são fundamentais para determinar a segurança tardia destes dispositivos. As causas mais comuns de mortes em pacientes que receberam Cypher foram câncer (principalmente linfomas), sepsis, pneumonia e outras infecções, acidente vascular cerebral e embolismo pulmonar. A explicação aventada seria a rápida piora do sistema imune após o implante do stent com a droga e os efeitos sistêmicos pró-trombóticos.

Claramente, resultados satisfatórios após o implante de SF são fortemente dependentes do uso de medicação antiplaquetária por longo tempo. Entretanto, 25% dos pacientes em uso do clopidogrel são resistentes à droga, não mostrando resposta adequada de antiagregação plaquetária. Estes pacientes estão continuamente em situação de risco aumentado de complicações trombóticas após ICP [10].

As outras conseqüências da disfunção endotelial são a falência do enxerto, progressão da doença aterosclerótica da artéria coronária e insuficiência cardíaca. Estes aspectos críticos permanecem pouco estudados e desconhecidos até o momento. A partir dos incipientes receios iniciais [1,11], um número crescente de evidências sugere que os pacientes que previamente se submeteram à ICP/stent podem não obter todos os benefícios de uma subsequente cirurgia de revascularização miocárdica. Kamiya et al. [12] compararam a perviedade imediata e tardia de enxertos em pacientes sem e com ICP prévia. A perviedade do enxerto de artéria torácica interna esquerda anastomosada à artéria descendente anterior, em pacientes com ICP prévia, tendeu a ser mais baixa do que nos pacientes sem ICP. Gaudino et al. [13] realizaram um estudo prospectivo randomizado para avaliar perviedade de enxerto em pacientes com reestenose de stent e posteriormente submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica. Após 5 anos de seguimento, os enxertos venosos tiveram maior incidência de oclusão entre os pacientes que previamente tinham sido submetidos a implante de stent coronário e apresentado reestenose.

Em seguida, Hassan et al. [14] avaliaram o impacto da ICP prévia na mortalidade hospitalar de pacientes submetidos à cirurgia de RM. Usando análise

multivariada, a realização de ICP prévia emergiu como um fator preditor independente de mortalidade hospitalar pós-operatória ($p=0,003$). Quando os pacientes com ICP prévia foram comparados aos pacientes sem PCI prévia, usando escores de propensão, a mortalidade hospitalar permaneceu mais alta entre os pacientes submetidos a ICP prévia (3,6% vs 1,7%; $p=0,01$). Os resultados em longo prazo são ainda desconhecidos, assim como o impacto da magnitude desse fator sobre os benefícios da cirurgia.

Thielmann et al. [15] estudaram a relação entre o risco peri-operatório durante a cirurgia de RM eletiva em pacientes com múltiplas ICP prévias. A análise multivariada por regressão logística revelou que múltiplas ICP foram fortemente associadas com a mortalidade hospitalar ($p<0,001$).

Fragomeni et al. [16] estudaram a função ventricular esquerda (FEVE) nos pacientes inicialmente submetidos a ICP/stent e que posteriormente foram submetidos a cirurgia de RM, com tempo médio do intervalo de 9,5 meses entre os dois procedimentos. Comparando a FEVE pré-ICP com aquela obtida antes da realização da operação, mostraram que 39,2% dos pacientes tiveram redução significativa. O declínio de FEVE está associado com piora do prognóstico em longo prazo.

As alterações morfológicas, estruturais e fisiológicas no miocárdio e na artéria coronária, induzidas pela reação inflamatória conseqüente ao implante de SF, são ainda pouco estudadas e compreendidas no momento [1]. O implante de SF provoca intensa alteração estrutural na parede da artéria coronária, tanto no local do implante como em áreas próximas. A parede da artéria coronária próxima ao stent é quase que inteiramente substituída por colágeno (fibrose) e com intensa infiltração leucocitária [11,17]. Essa alteração histológica da estrutura da coronária está em consonância e ajuda explicar os achados de disfunção endotelial em longo prazo. Tanto a reação inflamatória como a disfunção endotelial induzida, possivelmente, são permanentes e irreversíveis, pelo menos em parte dos pacientes.

Joner et al. [18] estudaram em autópsias os efeitos dos SRD no mecanismo de reparação da artéria coronária e a correlação com a trombose tardia do stent (TTS). A TTS foi observada em 61% dos casos que tinham SRD implantados. Aos 60 dias após implante de SRS (Cypher), a parede da artéria coronária mostrou reação inflamatória com infiltrado de eosinófilos e células gigantes, enquanto que, no implante de SRP (Taxus), predominou a deposição de fibrina e menor infiltrado de células inflamatórias. Aos 120 dias, os casos implantados com Cypher exibiram deposição focal de fibrina e a reação de células gigantes, enquanto Taxus mostrou maior reação

inflamatória, consistindo de linfócitos, eosinófilos e macrófagos. Reparação incompleta da lesão da artéria coronária, com falhas de endotelização, foi encontrada em todos os casos com TTS. A endotelização incompleta compõe um dos substratos patológicos envolvidos no aparecimento da TTS.

Há, portanto, evidências de comprometimento irreversível da estrutura e função endotelial da parede da artéria coronária. Baseado nessas evidências, o procedimento de inserção do stent metálico configura-se como o método mais paradoxal de tratamento da doença arterial coronária (DAC). Ou seja, para tratamento de uma condição (a doença arterial coronária) que primariamente é uma doença inflamatória (e que progride pela disfunção endotelial relacionada), a resultante é um agravamento da doença inflamatória e piora da função endotelial. Atualmente, a DAC não se configura mais como um problema meramente hidráulico, mas sim uma doença metabólica, onde o processo inflamatório e a disfunção endotelial têm importância cardinal na sua gênese e progressão.

Portanto, as complicações decorrentes do implante do stent coronário (falência do stent) configuram-se como uma nova entidade clínica. Os medicamentos e os procedimentos cirúrgicos atualmente utilizados terão a mesma efetividade no tratamento desta nova doença? Devido à progressão da disfunção endotelial induzida, o alívio da angina (tanto medicamentoso como o provido pela cirurgia) poderá ser tão efetivo neste tipo de paciente?

Como a DAC é uma doença evolutiva e o número de pacientes submetidos a ICP/stent e posteriormente referidos para cirurgia de RM está aumentando, há necessidade de assegurar que estes eventos não colocarão em risco os resultados de longo prazo proporcionados pela RM. Também, a identificação da melhor tática operatória e o impacto do uso intensivo de enxertos arteriais permanecem ainda a serem elucidados, assim como a utilização intensiva de estatinas e inibidores da enzima conversora da angiotensina.

Ademais, como novos tipos de stents, principalmente SF e absorvíveis (denominados de SF de 2ª geração) estão para chegar ao mercado, complicações específicas relacionadas a cada um deles podem ser esperadas. A identificação dessas complicações pode contribuir para redução dos eventos associados, com conseqüentemente melhora dos resultados clínicos.

Portanto, a magnitude das alterações morfológicas e fisiológicas impostas pelo uso dos stents nas artérias coronárias e ao coração permanece pouco estudada, assim como a extensão das repercussões clínicas. Torna-se evidente que a cirurgia de revascularização miocárdica pode não proporcionar resultados

equivalentes em pacientes com complicações imediatas e tardias da ICP com implante de stent coronário. Ademais, há necessidade de monitoramento acurado, por órgão independente, dos efeitos adversos e eventos decorrentes do uso dos SF.

1-Livre-Docente; Professor Adjunto da EPM, Unifesp.

2-Professor Titular; Professor Titular da EPM, Unifesp.

REFERÊNCIAS

1. Gomes WJ, Buffolo E. Coronary stenting and inflammation. Implications for further surgical and medical treatment. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(5):1918-25.
2. Togni M, Windecker S, Cocchia R, Wenaweser P, Cook S, Billinger M, et al. Sirolimus-eluting stents associated with paradoxical coronary vasoconstriction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(2):231-6.
3. Hofma SH, van der Giessen WJ, van Dalen BM, Lemos PA, McFadden EP, Sianos G, et al. Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J.* 2006;27(2):166-70.
4. Katritsis DG, Karvouni E, Ioannidis JPA. Meta-analysis comparing drug-eluting stents with bare metal stents. *Am J Cardiol.* 2005;95(5):640-3.
5. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA.* 2005;293(17):2126-30.
6. Rodriguez AE, Mieres J, Fernandez-Pereira C, Vigo CF, Rodriguez-Alemparte M, Berrocal D, et al. Coronary stent thrombosis in the current drug-eluting stent era: insights from the ERACI III trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):205-7.
7. Pfisterer ME, for the BASKET-LATE Investigators. BASKET-LATE: late clinical events related to late stent thrombosis after stopping clopidogrel: drug-eluting vs bare-metal stenting. In: American College of Cardiology 55th Annual Scientific Session. March 11 - 14, 2006;Atlanta.
8. Camenzind E. Safety of drug-eluting stents: a meta-analysis of first generation of drug-eluting stent programs. In: World Congress of Cardiology 2006; Sept. 2-6, 2006;Barcelona.
9. Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Safety of drug-eluting stents: insights from a meta-analysis. In: World Congress of Cardiology 2006; Sept. 2-6, 2006;Barcelona.
10. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, Goldenberg I, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 2004;109(25):3171-5.
11. Gomes WJ, Giannotti-Filho O, Hossne NA Jr, Catani R, Buffolo E. Inflammatory reaction after sirolimus-eluting stent implant. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:1903-4.
12. Kamiya H, Ushijima T, Mukai K, Ikeda C, Ueyama K, Watanabe G. Late patency of the internal thoracic artery graft in patients with and without previous successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2004;3(1):110-3.
13. Gaudino M, Cellini C, Pragliola C, Trani C, Burzotta F, Schiavoni G, et al. Arterial versus venous bypass grafts in patients with in-stent restenosis. *Circulation.* 2005;112(9 suppl):I-265-9.
14. Hassan A, Buth KJ, Baskett RJF, Ali IS, Maitland A, Sullivan JA, et al. The association between prior percutaneous coronary intervention and short-term outcomes after coronary artery bypass grafting. *Am Heart J.* 2005;150(5):1026-31.
15. Thielmann M, Leyh R, Massoudy P, Neuhäuser M, Aleksic I, Kamler M, et al. Prognostic significance of multiple previous percutaneous coronary interventions in patients undergoing elective coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2006;114(1 Suppl):I-441-7.
16. Fragomeni LSM, Falleiro RP, Hoppen G, Krahl G. Coronary artery bypass grafts in patients with coronary stents. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2005;20(4):371-6.
17. Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, Hoffman JM, Samore MH, Alvarez J, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):175-81.
18. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(1):193-202.