

HENRIQUE JOSÉ CYRNE DE CASTRO MACHADO CARVALHO

ANGIOPLASTIA CORONÁRIA NA ANGINA INSTÁVEL.

IMPLANTAÇÃO DE *STENTS* EM LESÕES
LONGAS DE VASOS DE PEQUENO CALIBRE.

PORTO
1999

HENRIQUE JOSÉ CYRNE DE CASTRO MACHADO CARVALHO

ANGIOPLASTIA CORONÁRIA NA ANGINA INSTÁVEL
IMPLANTAÇÃO DE *STENTS*
EM LESÕES LONGAS DE VASOS DE PEQUENO CALIBRE

Dissertação de candidatura
ao grau de doutor
apresentada ao
Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar
da Universidade do Porto

1999

À minha mulher Susana,
e aos nossos filhos
João Pedro, Marta e Diogo

À memória de meu pai

PREÂMBULO

"Pour faire qu'un beau rêve devienne vrai,
la première condition est d'avoir une grande
capacité à rever; la seconde est la
persévérance - c'est-a-dire la foi dans le rêve"

Hans Selye, MD

Tive o privilégio de ter quem me ensinasse que, na vida, os grandes projectos têm a dimensão do investimento individual e não a da expressão da sua concretização, e que a vitória se saboreia durante o esforço, sendo a verdadeira competição a que travamos com nós mesmos em cada etapa da vida.

O exame da quarta classe passado com uma mão metida no bolso dos calções de criança de nove anos, recitando de pé, em frente a um mapa de Portugal, os nomes dos rios e das montanhas do território nacional, é para mim uma memória tão gratificante como os momentos em que recebi o prémio para o aluno com melhor classificação em Medicina I, ou em que ganhei uma das bolsas de formação no estrangeiro, patrocinadas pela Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Em todas senti a plenitude da concretização do projecto que, naqueles momentos, tinha a dimensão do meu próprio empenhamento.

Sou um sonhador, se por sonho se entender o desejo de empreender, de progredir, de não estacionar num conforto que devo muito mais a quem me antecedeu do que a mim próprio. Essa grande capacidade de sonhar tem sido o motor da minha vida e a razão mais provável de nunca ter interrompido um projecto pela sua dificuldade. O pensamento de Hans Selye, com que iniciei este preâmbulo e que copiei para um pequeno papel em 1981, tem acompanhado a minha vida, primeiro colado na parede em frente à minha secretária de estudante de medicina, no meio de fotografias e outras recordações, depois na minha mesa de trabalho de jovem médico, e actualmente junto ao computador que por exigência profissional tenho que utilizar diariamente. Com ele recordo a cada momento que a concretização do sonho passa pela perseverança, e esse é provavelmente o único elemento que depende apenas de nós próprios.

A decisão de realizar um trabalho que conduzisse à tese de doutoramento vem justamente da intenção de concretização de um projecto, que resultou de um sonho e de uma promessa. Um sonho que é meu, e uma promessa que fiz a duas pessoas que, por desígnios que a minúscula capacidade humana não pode entender, não se encontram já entre nós.

Tendo iniciado a minha vida académica como monitor de Propedêutica Médica (Medicina I) logo após a conclusão da licenciatura, e tendo percorrido por vocação e paixão as várias etapas iniciais dessa carreira, pareceu-me inevitável a realização do doutoramento. O contrário seria namorar dezasseis anos sem pensar em casamento.

Tinha como intenção desde o início, que o trabalho resultasse de uma linha relacionada com a área da cardiologia de intervenção, uma vez que entendo que a tese de doutoramento deve ser o resultado da reflexão sobre um tema e linha de investigação clínica consequente, e deve servir de suporte a uma continuidade que permita manter válida a razão inicial da sua realização.

Uma vez que tive o privilégio de ser admitido como médico residente na Clínica Pasteur em Toulouse, pensei ser possível associar ao treino em angioplastia coronária e ao trabalho nas linhas de investigação clínica em curso naquela unidade, a realização do trabalho que conduzisse à concretização da tese de doutoramento. Rapidamente pude verificar que as mais de 12 horas diárias de trabalho no laboratório de hemodinâmica e as urgências semanais, me impediam de concretizar esse projecto, apenas por limitações de carácter físico que não consegui ultrapassar. Ficou por isso definido desde então, que esse seria um projecto adiado para a altura em que existissem as condições que o viabilisassem.

Após o regresso de França e assegurada a estabilidade de funcionamento do laboratório de hemodinâmica do Hospital de Santo António, que como responsável técnico tive que organizar, pensei estarem reunidas as condições que me permitiriam retomar o projecto adiado.

Tal só foi possível graças ao empenho pessoal e ao grande apoio de três pessoas que marcaram de forma indiscutível o meu passado e projectaram o meu futuro: O Professor Álvaro Pimenta, recentemente desaparecido, que foi um dos grandes promotores deste projecto, primeiro Orientador de Tese, e meu Director de Serviço durante doze anos, a quem presto sentida homenagem de gratidão e amizade; o Professor Jean Marco, mestre e amigo, que disponibilizou os meios técnicos e humanos para a realização do trabalho, e que me orientou com os conselhos que só alguém com a sua experiência e vivência pode transmitir; e o Professor Damião Cunha, a quem confiei a dura missão de crítica e avaliação do trabalho durante a sua realização, e que representa para mim o mais alto expoente de seriedade e exigência profissional. A todos agradeço de forma reconhecida.

O facto da população de doentes estudada constituir um pequeno grupo relativamente ao universo dos doentes tratados por angioplastia, e a circunstância desses doentes terem sido estudados e tratados numa instituição hospitalar estrangeira, determinou algum atraso na conclusão do trabalho, que as múltiplas deslocações a França e a colaboração empenhada da equipa do Professor Marco não conseguiram contrariar.

O desgaste diário resultante do acréscimo de trabalho foi, em grande parte, suavizado pelo apoio sereno da minha mulher, que sacrificou a tranquilidade da vida familiar por um projecto profissional que eu tinha que conduzir, mas que sem o seu apoio e empenho não poderia concretizar. A sua gravidez durante o ano de 1999 deu-me a ideia clara de quanto mais difícil era a sua tarefa, e de como era fácil a que me propunha realizar. Só é possível concretizar um projecto se emocionalmente existir tranquilidade, e se se estiver seguro que esse não vai pôr em risco outro de muito maior importância. À minha mulher Susana o meu muito obrigado.

Muitas outras pessoas contribuíram de forma directa ou indirecta para a concretização deste trabalho, às quais gostaria de expressar o meu reconhecimento:

Ao Professor Lopes Gomes, actual Director de Serviço, por ter permitido que utilizasse tempos destinados às minhas funções assistenciais e de docência a favor da concretização deste projecto.

Ao Dr. Paulino de Sousa pelo seu apoio amigo, pela forma disponível com que aceitou o acréscimo de trabalho no laboratório de hemodinâmica, e pelo precioso apoio informático que sempre me prestou.

Ao Dr. João Silveira e restante equipa do laboratório de hemodinâmica, de quem sempre recebi enorme apoio, sentindo que os meus objectivos e o meu entusiasmo eram também os seus.

Ao Dr. Jean Fajadet pelo apoio e disponibilidade constantes.

Ao Dr. Guillaume Lucas e a todos os elementos da UCI, pela exemplar colaboração na recolha dos dados.

Ao Dr. Patrício Costa, ao Sr. José António Monteiro, e à *DOMP*, pelo excelente apoio na análise estatística dos resultados.

Ao Professor Almeida Pinto pelos conselhos amigos e apoio entusiasta.

Ao Sr. João Torres, ao Sr. Delmindo Braz e à *PLASTIMEDE*, pelo generoso apoio logístico às minhas múltiplas deslocações a Toulouse, e à realização do documento final desta dissertação.

Ao Srs. Victor Simões e Alberto Simões pela criteriosa e minuciosa revisão do texto.

Ao Sr. Victor Moreira pelo primoroso trabalho gráfico que concretizou.

À minha família e aos meus amigos que tão bem colaboraram, respeitando a minha ausência, apoiando-me e apoiando os que mais directamente de mim dependiam.

Aos médicos, enfermeiros, técnicos e restante pessoal do Serviço de Cardiologia do Hospital de Santo António, que no dia a dia me transmitiram palavras de apoio e incentivo, sem os quais a tarefa de realização deste trabalho teria sido bem mais difícil.

Aprendi a viver a vida na plenitude de uma exigência que não substitui os grandes valores pelo transitório. Aprendi-o com alguém que nunca trocou um sonho pessoal pela tranquilidade da família, que sempre soube equilibrar a presença com a exigência da ausência, e que projectou nos seus filhos a concretização de projectos que, pelas razões expressas, não pôde realizar. Por vontade de Deus não pôde testemunhar em presença física a concretização de um desses sonhos, mas tenho a certeza que, de onde está, sentirá a alegria desta pequena grande vitória. Obrigado, meu Pai.

I. INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

Por ano, aproximadamente um milhão e meio de indivíduos nos Estados Unidos da América e um milhão na Europa têm enfarte do miocárdio, e destes, aproximadamente 35% morrerá durante o primeiro mês. O custo social da perda destes doentes, associado àquele que resulta da incapacidade dos que sobrevivem, ilustra a importância na definição de estratégias terapêuticas que modifiquem o espectro de catástrofe ligado à doença cardíaca isquémica.

O reconhecimento de que numa elevada percentagem de casos o enfarte é precedido por outras manifestações da doença cardíaca isquémica, alertou para o interesse na identificação e classificação dessas condições. Actualmente, cerca de metade dos doentes admitidos nas unidades de cuidados intensivos coronários apresentam outras síndromes cardíacas isquémicas que não o enfarte do miocárdio. Nos Estados Unidos da América são internados anualmente cerca de 750.000 doentes com angina instável. Desses, cerca de 15% evoluirá para enfarte do miocárdio, e destes uma importante percentagem poderá falecer.

A mortalidade e morbilidade dependem em grande parte das condições terapêuticas que se podem fornecer ao indivíduo doente, mas a sua utilização deve ser caracterizada por um equilíbrio adequado entre o que é tecnicamente possível e aquilo que, mediante critérios seguros, é clinicamente justificável.

É indiscutível a diferença de opções terapêuticas que hoje em dia estão à nossa disposição, mas a procura sistemática de tratamentos que assumimos como definitivos leva frequentemente a alguma decepção: até agora, todos os tratamentos conhecidos e utilizados são de facto apenas intervenções paliativas. Não se conhece tratamento curativo para esta doença, reconhecendo-se apenas que a intervenção poderá ser melhorada com o conhecimento de alguns dos factores envolvidos no desenvolvimento da aterosclerose, que na maioria das vezes está na génese de doença arterial coronária. Factores genéticos, ambientais, inflamatórios e infecciosos parecem poder estar na génese da placa, mas é a quebra da sua integridade, mais do que a sua própria existência, que condiciona o aparecimento das manifestações clínicas, que transformarão um processo progressivo e silencioso nas manifestações que caracterizam o conjunto de condições clínicas que mais vítimas determina nos países industrializados.

II. ATEROSCLEROSE CORONÁRIA E ROTURA DA PLACA

Desenvolvimento da aterosclerose

Rotura da placa

Rotura da placa e síndromes isquémicas agudas

Angiografia coronária e morfologia da placa

DESENVOLVIMENTO DA ATEROSCLEROSE

Progressão da aterosclerose

Modelo de lesão vascular

Mecanismos de entrada dos lípidos para a placa

ATEROSCLEROSE CORONÁRIA E ROTURA DA PLACA

DESENVOLVIMENTO DA ATEROSCLEROSE

A aterosclerose coronária é a causa mais frequente de doença cardíaca isquêmica, e a rotura da placa, com trombose suprajacente, o principal mecanismo no desenvolvimento dos síndromes isquêmicos agudos: **Angina Instável, Enfarte Agudo do Miocárdio, e Morte Súbita** ^{1,2,3,4}. É reconhecido que mais do que o volume da placa, é a sua constituição e vulnerabilidade que determinam o desenvolvimento desses síndromes: as placas moles (ricas em lípidos) estão associadas a maior risco do que as placas duras (ricas em colagénio), porque são mais predispostas a rotura, e o seu material mais trombogénico ⁵.

Mas como progride então a placa, e de que forma se processam os acontecimentos que vão determinar o crescimento e rotura da mesma?

Para responder a estas interrogações, vamos rever de forma sucinta a história da placa, focando os vários passos da progressão da aterosclerose, as lesões vasculares a ela associadas, os mecanismos propostos para a entrada dos lípidos na sua constituição, e os mecanismos responsáveis pela sua rotura.

PROGRESSÃO DA ATEROSCLEROSE

Em 1992, Fuster ¹ classificou a progressão da aterosclerose em 5 fases. A FASE 1 é representada por uma pequena placa, normalmente presente em indivíduos com menos de 30 anos, que progride normalmente de forma muito lenta. A FASE 2 é caracterizada pela placa pouco estenótica, mas com elevado conteúdo lipídico, e por isso francamente predisposta a rotura. A rotura da placa desencadeia a formação de um trombo mural, que quando não oclusivo (FASE 3) é responsável pelo desenvolvimento de um quadro de angina instável; quando oclusivo, leva ao desenvolvimento de enfarte agudo do miocárdio, angina instável ou morte súbita. Esta lesão oclusiva representa por definição a FASE 4. Os trombos murais mais ou menos obstrutivos das fases 2 e 3, ao serem organizados por tecido conjuntivo, podem contribuir para a progressão do processo aterosclerótico, representado pelas placas severamente estenóticas ou oclusivas da FASE 5. As placas severamente estenóticas da FASE 5, por um processo de desnudação endotelial podem tornar-se complicadas por trombo e/ou resposta mieloproliferativa rápida, levando também a uma placa oclusiva da FASE 5. É importante realçar que cerca de 2/3 das oclusões coronárias são resultado deste tipo de placa estenótica, e não são por isso dependentes directamente da rotura da placa. Ao contrário das placas menos estenóticas, ricas em lípidos, que quando rompem desencadeiam normalmente um síndrome isquémico agudo, este processo de oclusão tardio e progressivo das placas estenóticas tende a ser silencioso, porque a estenose severa e a isquemia que a precedem tendem a promover a formação de circulação colateral protectora ^{1,6}.

MODELO DE LESÃO VASCULAR

O Comité de "Lesões Vasculares" da American Heart Association propõe três tipos de lesões vasculares, precursoras das lesões ateroscleróticas avançadas, que se associam a graus variáveis de compromisso vascular e de envolvimento de mediadores celulares e bioquímicos. A distinção entre as lesões avançadas e estas que são suas precursoras, é de carácter histológico e clínico. As primeiras envolvem a desorganização da íntima e a deformação da artéria, enquanto que estas alterações estão ausentes nas suas precursoras; por outro lado, as lesões avançadas podem manifestar-se clinicamente, enquanto que as suas precursoras são silenciosas, e não levam directamente a complicações.

Mas concentremo-nos nas lesões vasculares precoces:

A lesão Tipo I representa o primeiro depósito microscopicamente detectável de lípidos na íntima, associado a reacção celular. Corresponde às alterações iniciais, e é reconhecida histologicamente pelo aumento do número de macrófagos na íntima, e pelo aparecimento de macrófagos cheios de gotículas lipídicas (células espumosas). Aparece sobretudo em crianças, podendo também ser observadas em adultos, particularmente naqueles com aterosclerose pouco desenvolvida, ou em artérias que são resistentes ao processo aterosclerótico.

A lesão Tipo II inclui as estrias lipídicas, que são as primeiras lesões visíveis a olho nu, apresentando-se como estrias ou manchas de coloração amarelada, na superfície da íntima das artérias. As estrias lipídicas coram de vermelho com o Sudão III ou Sudão IV, pelo que são por vezes denominadas de lesões sudanofílicas. São caracterizadas por filas de células espumosas e gotículas lipídicas dentro das células musculares lisas. Os macrófagos, como as células musculares lisas, também contêm gotículas lipídicas, mas neste tipo de lesão existe um maior número de macrófagos sem gotículas lipídicas do que nas lesões tipo I, ou na íntima normal. Foram também identificados linfócitos T ⁷ e mastócitos ⁸ neste tipo de lesão. A maior parte dos lípidos, essencialmente constituídos por esteres de colesterol, encontram-se no interior das células, sendo raramente vistos no espaço intersticial.

Existem dois subgrupos de lesões tipo II, de acordo com a probabilidade de evolução para lesões avançadas: as lesões tipo IIa, que correspondem à evolução das lesões tipo I, apresentam maior número de células espumosas, e associam-se a uma elevada probabilidade de poder evoluir para lesões avançadas; e as tipo IIb, o maior subgrupo de lesões tipo II, que são encontradas numa íntima fina, contêm poucas células musculares lisas, e raramente progridem, ou progridem muito lentamente para lesões avançadas. Morfologicamente, as lesões tipo IIa diferem das tipo IIb pela presença de células musculares lisas, pela abundância de matriz intercelular, pela maior acumulação de lipoproteínas e macrófagos, e pela localização mais profunda

na íntima das células espumosas e das gotículas lipídicas extracelulares ⁹. Estas lesões, com maior potencial para evoluir para lesões avançadas, localizam-se preferencialmente na aorta (na crossa e nos seus segmentos descendentes, torácico e abdominal), sem predilecção pelas bifurcações principais, ^{10,11} e nas coronárias (predominantemente na coronária esquerda, e particularmente na artéria descendente anterior numa fase mais precoce) ¹².

Não existem diferenças de prevalência de lesões tipo II relacionadas com o sexo, ^{11,13} e as diferenças ráticas parecem limitar-se às mulheres negras entre os 10 e os 40 anos, ¹⁴ onde estas lesões são mais frequentes.

A lesão tipo III, é também conhecida como lesão intermédia, lesão de transição ou pré-ateroma, por estabelecer a transição entre a lesão tipo II e o ateroma. É caracterizada histologicamente pelo aparecimento de gotículas lipídicas no espaço extracelular, formando filas que se distribuem ao longo dos feixes de células musculares lisas, mas mantendo nas restantes características histológicas uma grande semelhança com as lesões tipo II ^{9,15,16,17,18,19,21}.

A lesão tipo IV ou ateroma é a primeira lesão considerada avançada por critérios histológicos, porque o seu núcleo lipídico, a desorganização da íntima, e a deformidade que determina na parede da artéria, predispõem à progressão súbita da lesão e ao desenvolvimento de síndromes isquémicos agudos ⁹. Por volta da quarta década de vida, a lesão que tem um núcleo lipídico pode também apresentar feixes espessos de tecido conjuntivo, denominando-se lesão tipo V; quando surge fissura, hematoma ou trombo, a lesão passa a denominar-se tipo VI. Algumas lesões tipo V são extremamente calcificadas (lesão tipo Vb), enquanto que outras são constituídas sobretudo por tecido conjuntivo fibroso, e pequena ou nenhuma acumulação de lípidos ou cálcio (lesão tipo Vc) ²².

Estes tipos de lesões evoluem (1) por acção da agressão endotelial crónica, e dos factores de risco, (2) como resultado do aumento da permeabilidade vascular aos lípidos e aos monócitos-macrófagos, e (3) como consequência de uma resposta proliferativa activa das células musculares lisas.

Pensa-se que as alterações sobre o endotélio vascular sejam causadas principalmente por perturbações no padrão de fluxo em certos locais da árvore arterial, como as curvas e as bifurcações, e que às forças de lesão local, provavelmente agravadas pela hipertensão, se associem vários factores como a hipercolesterolemia, os produtos finais glicosilados na diabetes (principalmente dependentes da insulina), os irritantes químicos do tabaco inalado, as aminas vasoactivas, os imunocomplexos, e a infecção, potenciando a lesão endotelial mínima, e levando à acumulação de lípidos e monócitos ¹.

Existem cada vez mais dados que dão suporte ao conceito que a inflamação sistémica desempenha um papel na iniciação e progressão da aterosclerose ^{23,24,25,26}.

A proteína C reactiva é um reagente de fase aguda, estando presente sempre que existe um estado inflamatório. Identificou-se que aparece em concentrações elevadas nas situações de angina instável e de enfarte agudo do miocárdio, e os seus valores associam-se à definição do prognóstico, na fase hospitalar e a longo prazo, relativamente ao desenvolvimento de enfarte do miocárdio e morte de origem cardíaca, nos doentes com angina instável

^{27,28,29}

Os sinais inflamatórios que orientam a actividade imunológica na doença aterosclerótica são desconhecidos, podendo ser antigénicos ou não antigénicos, e de origem infecciosa ou não infecciosa. Por sua vez, o componente infeccioso pode ser gerado por um estímulo sistémico, através das citocinas circulantes, ou por uma fonte infecciosa local, que promove um estímulo continuado. A *Chlamydia pneumoniae*^{30,31,32} e o *cytomegalovirus*³³ são patogéneos intracelulares que podem servir de fonte infecciosa crónica, local ou sistémica. O *Helicobacter pylori*³⁴ é um candidato a potencial fonte de inflamação crónica à distância.

MECANISMOS DE ENTRADA DOS LÍPIDOS PARA A PLACA

A entrada, acumulação e organização dos lípidos e dos monócitos/macrófagos nas fases precoces da aterogénese pode ser dividida em 5 fases.

Primeira Fase: A maior parte dos lípidos depositados nas placas de aterosclerose são derivados das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), e a entrada para a placa do colesterol e seus ésteres, parece depender de 2 processos: um activo, através de receptores específicos, e um passivo, independente de receptores, que se processa provavelmente quando existe lesão endotelial severa ¹.

Segunda Fase: Uma vez integradas na placa, as LDL podem ser oxidadas por qualquer das células principais da parede arterial, sendo as células endoteliais a assumir a liderança neste processo, nas fases precoces da aterogénese ^{35,36}.

Terceira Fase: As LDL minimamente oxidadas (minimamente alteradas), podem desempenhar um papel inicial no recrutamento dos monócitos, ao induzir a expressão de glicoproteínas de adesividade celular, como a *E-selectina*, *VCAM-1*, ou *ICAM-1* ³⁷ ou através da recentemente caracterizada *molécula de ligação aos leucócitos* ³⁸. Depois dos monócitos aderirem à superfície do vaso, outras moléculas específicas podem atrair e modificar os monócitos no espaço sub-endotelial, como proteínas quimiotáticas e factores de crescimento celular. Em estados mais avançados, quando já existe uma produção significativa de tecido conjuntivo, os produtos de degradação da fibrina e do colagénio, os produtos libertados pelas células espumosas, e a trombina, podem ser os principais factores quimiotáticos. Depois de entrarem na parede celular, os macrófagos podem ser os responsáveis pela conversão das LDL minimamente oxidadas em LDL altamente oxidadas, que ligadas aos receptores dos macrófagos entram para o interior das células, convertendo-as em células espumosas. A acumulação extracelular, pelo menos nas fases precoces do processo, parece ser devida à rotura dos macrófagos ou à acumulação de resíduos resultantes da morte celular ³⁹.

Quarta Fase: Depois do fluxo excessivo de LDL, as lipoproteínas de alta densidade (HDL), podem contribuir para reverter o processo de transporte de colesterol ^{35,1} ao inibir a oxidação das LDL. As HDL podem ainda contribuir para a remoção activa das LDL, e dos macrófagos/células espumosas da parede dos vasos.

Quinta Fase: os macrófagos e as células espumosas podem libertar, antes ou depois da rotura, um elevado número de produtos que irão participar

na evolução da placa aterosclerótica. Alguns desses produtos, como interleucinas, fragmentos de factores do complemento, e factores de crescimento tumoral, podem promover a adesividade e quimiotaxia dos monócitos, e amplificar o recrutamento de mais monócitos para a lesão ³⁷. Por outro lado, os monócitos e os macrófagos podem libertar enzimas, colesterol oxidado, e radicais livres de oxigénio, que induzindo lesão endotelial, citólise, e rotura da placa, podem condicionar a formação de trombo, levando ao desenvolvimento de um síndrome isquémico agudo ^{1,40}.

Durante o período inicial de aterogénese a lesão endotelial atrai plaquetas, que em conjunto com células endoteliais activadas, macrófagos e outras células, liberta factores de crescimento, que promovem a migração e proliferação das células musculares lisas, e eventualmente da matriz extracelular ^{37,39}. Se a resposta fibroíntima predomina sobre a entrada e acumulação de lípidos e macrófagos, a Fase 1 pode cessar; se pelo contrário é o fluxo lipídico que prevalece, vai verificar-se progressão do processo aterosclerótico para fases mais avançadas.

É desta complexa interacção de condições que resulta a formação e evolução da placa aterosclerótica, cuja importância depende muito mais da possibilidade de quebra da integridade do seu revestimento, do que do compromisso obstrutivo que condiciona. Essa quebra de integridade representa o principal determinante no aparecimento das manifestações clínicas, e assume-se como o ponto de partida para o desenvolvimento dos síndromes isquémicos agudos.

ROTURA DA PLACA CORONÁRIA

Factores intrínsecos à placa

Mecanismos precipitantes da rotura

Morfologia da placa após rotura

ROTURA DA PLACA CORONÁRIA

O risco de rotura da placa está dependente das características intrínsecas da placa (**vulnerabilidade**) e de factores extrínsecos (**desencadeantes**) que actuam sobre a mesma. As primeiras predis põem à rotura, enquanto que os outros podem precipitar esse acontecimento.

FACTORES INTRÍNSECOS DA PLACA

A vulnerabilidade da placa depende (1) do tamanho e consistência do núcleo ateromatoso, (2) da espessura da cápsula que recobre o núcleo, (3) da inflamação dentro da cápsula, e (4) da "fadiga" da mesma ⁴¹.

Mais de 70% da placa aterosclerótica é composta por matriz extracelular (colagénio, proteoglicanos e glicosaminoglicanos), sendo o restante constituído pelo material lipídico que compõe o núcleo ateromatoso. Este núcleo, presente em percentagens variáveis, é constituído principalmente por colesterol e seus esteroides, é hipocelular e avascular, e apresenta uma consistência pastosa ^{42,43}.

Guertz e Roberts ⁴⁴ e Davies et al. ⁴⁵ identificaram maior vulnerabilidade da placa, e maior predisposição à rotura quando o núcleo ocupava mais do que 40% da sua totalidade.

O conteúdo de colagénio e de glicosaminoglicanos parece ser importante na estabilidade da placa, tendo sido encontradas menos células responsáveis pela síntese de colagénio, e menor quantidade de colagénio, em placas da aorta sujeitas a rotura, relativamente àquelas que se mantinham intactas ⁴⁶. As causas para a redução da celularidade nas cápsulas mais predispostas a rotura não são ainda conhecidas, mas um mecanismo possível seria a morte celular programada ou apoptose ⁴⁶. Há evidências indirectas que a inflamação crónica dentro da placa, com a consequente acumulação de linfócitos T e a estimulação à elaboração de interferon γ , pode suprimir a proliferação de células musculares lisas e a síntese de colagénio, e promover dessa forma a morte celular programada ^{48,49}. A cápsula fibrosa apresenta-se de uma forma geral, após rotura, fortemente infiltrada por macrófagos activados ^{50,51,52}, o que indica a presença de um processo inflamatório activo local ⁵³. Para as placas excêntricas, as regiões mais anguladas são os locais de predilecção para a inflamação, infiltração de macrófagos e rotura da placa.

Richardson e colaboradores,⁵³ encontraram células espumosas/infiltração de macrófagos no local de rotura da placa em 67% a 80% dos casos. Van der Wal⁵² encontrou infiltração superficial de macrófagos nas placas subjacentes a todos os 20 trombos examinados, independentemente de haver rotura ou apenas erosão superficial da cápsula. Os macrófagos e os linfócitos T adjacentes, exibiam marcadores imunohistoquímicos de doença activa em evolução. Estes estudos *post mortem* foram confirmados por estudos *in vivo* de espécimes de aterectomia coronária, de lesões responsáveis por angina instável, angina estável e enfarte do miocárdio sem ondas Q⁵⁴. As lesões responsáveis pelos síndromes coronários agudos continham significativamente mais macrófagos do que as lesões responsáveis pela angina estável, indicando o potencial papel destas células na rotura da placa. Os monócitos, derivados dos macrófagos, segregam um vasto número de enzimas proteolíticas que podem digerir componentes da cápsula fibrosa, enfraquecendo-a e predispondo-a à rotura^{55,56}. Foram já identificadas algumas dessas enzimas activas (metaloproteinases) em placas coronárias humanas^{55,57}, tendo sido também encontrados valores elevados destas enzimas no soro (MMP 2), e no plasma (MMP 9), de doentes com síndromes isquémicas agudas⁵⁸.

Os monócitos/macrófagos têm também um papel nocivo após a rotura da placa, ao produzirem factor procoagulante tecidular, que promove a formação de trombina, e torna por esse facto as placas fortemente trombogénicas^{59,60}. Alguns autores⁶¹ encontraram também mastócitos activados em número aumentado nas placas ateroscleróticas humanas, particularmente nas regiões anguladas, desempenhando as enzimas proteolíticas por eles segregados um papel importante na activação das metaloproteinases derivadas dos macrófagos latentes.

A constante agressão mecânica a que as placas são sujeitas leva à "fadiga" e enfraquecimento da cápsula fibrosa podendo desencadear a rotura espontânea da mesma. É nas zonas de curva e bifurcação, mais sujeitas a efeitos de tensão mecânica, que a rotura é mais frequentemente observada.

A probabilidade de ocorrer rotura da placa, não guarda relação directa com a importância da estenose relativa que condiciona, e são frequentemente as placas que representam estenoses não críticas sob ponto de vista angiográfico, que estão na génese dos síndromes coronários agudos.

Ambrose et al.⁶², observaram que as lesões responsáveis pelo enfarte do miocárdio apresentavam menos do que 50% de estenose em cerca de metade dos doentes, e menos do que 70% em 2/3 dos doentes; de forma semelhante Little et al.⁶³ relataram, que a artéria que viria posteriormente a ocluir apresentava apenas estenose ligeira (menor do que 50%) no angiograma previamente realizado, em cerca de 2/3 dos doentes, e menos do que 70% de estenose na grande maioria dos casos. Além disso, só em cerca de um terço dos casos o enfarte foi devido à oclusão do vaso que tinha a estenose mais severa. Resultados semelhantes foram encontrados por Nobuyoshi et al.⁶⁴, e por Giroud et al.⁶⁵. Brown et al.⁶⁶, usando dados cineangiográficos, com imagens altamente ampliadas, observaram que as placas responsáveis pelo desenvolvimento dos enfartes do miocárdio, eram inferiores a 60% em dois terços dos doentes.

Parece pois possível concluir, que além das características próprias da placa, e dos possíveis processos de carácter inflamatório que possam ser

responsáveis pela fragilidade da cápsula, e que finalmente vão predispor à rotura, há dados de natureza clínica que assumem papel de realce na decisão relativa à orientação e acompanhamento da doença coronária aterosclerótica. Esses dados são:

1 - A angiografia é importante para a determinação da severidade da doença coronária, mas não permite prever com segurança o local de uma futura oclusão.

2 - Na maioria dos doentes, os acidentes isquémicos agudos são complicações, não de uma lesão fibrótica e calcificada severa, mas antes da rotura de uma pequena placa, mole, e rica em lípidos, que frequentemente passa despercebida à avaliação angiográfica.

3 - A coronariografia pode subestimar a extensão e severidade do envolvimento aterosclerótico das artérias coronárias.

Estão por isso a decorrer vários estudos e linhas de investigação, com a intenção de definir quais os métodos que permitirão identificar as lesões mais vulneráveis, e por isso passíveis de se virem a transformar em lesões responsáveis pelo desenvolvimento de síndromes isquémicas agudas. Desses destacam-se a ultra-sonografia intravascular ^{67,68}, a angioscopia ^{69,70}, a ressonância magnética ⁷¹, a espectrofotometria ⁷² e a cintigrafia ⁷³.

MECANISMOS PRECIPITANTES DA ROTURA DA PLACA

A placa aterosclerótica está sujeita a diferentes formas de *stress* mecânico e hemodinâmico, que podem funcionar como factores desencadeantes da rotura, em placas vulneráveis. Destes destacam-se de forma indiscutível a tensão circunferencial da parede da artéria; a espessura da cápsula fibrosa, e a actividade focal dos macrófagos; a sua constituição, e relação com os tecidos circundantes; a sua morfologia e localização; e os factores responsáveis pelo aumento da pressão no seu interior.

A tensão circunferencial da parede provocada pela pressão sanguínea obedece à Lei de Laplace, que relaciona a pressão luminal com o raio da artéria. De acordo com esta lei, a tensão criada na cápsula fibrosa de placas ligeira ou moderadamente estenóticas, é maior do que a criada na cápsula de placas severamente estenóticas (lúmen menor), com a mesma espessura de cápsula, e exposta à mesma pressão sanguínea; isto é, quanto maior for a pressão sanguínea e maior o diâmetro luminal da artéria, maior tensão se exerce sobre a parede do vaso.

Além deste, outros factores como a dureza do conteúdo da placa, a sua excentricidade, a espessura da cápsula fibrosa, a actividade focal dos macrófagos, parecem ser importantes no mecanismo de rotura das placas, ou na sua predisposição à rotura, como identificam os trabalhos de Richardson et al ⁵³ e de Cheng e colaboradores ⁷⁴.

A rotura da placa pode também ocorrer devido a mecanismos menos prováveis como o aumento da pressão dentro dela própria, provocado por vasoespasmo, hemorragia a partir dos *vasa vasorum*, edema, ou colapso de estenoses complacentes ^{75,76}. O dobrar cíclico durante a sístole e a diástole, quer no sentido circunferencial ⁷⁷, quer no sentido longitudinal ⁷⁸, pode ser em parte responsável pela progressão da placa e, em última análise, pela sua rotura. Este processo parece ser secundário à fadiga da cápsula, e ao resultado da relação mecânica entre a estrutura rígida da placa e a estrutura mais mole da parede normal da artéria com que aquela confina, sendo estes mecanismos particularmente importantes na rotura de placas excêntricas.

MORFOLOGIA DA PLACA APÓS ROTURA

Histopatologicamente, a fissuração da placa pode tomar várias formas e tamanhos. A fissura pode ser pequena, permitindo a entrada de sangue com a expansão da placa, mas sem formação de trombo no lúmen arterial ⁷⁹, ou ser grande, com a formação de um trombo oclusivo; esse trombo pode ser parcialmente lisado, ou ser substituído no processo de reparação vascular.

Quando apenas a superfície da placa é lesada, surge agregação plaquetária e formação de um trombo que vai ser parcialmente desalojado pela corrente sanguínea do local onde foi formado, permanecendo apenas um pequeno trombo mural que vai participar no crescimento da placa aterosclerótica.

Por outro lado, quando a fissuração é profunda, condicionando uma lesão severa da parede do vaso, o sangue produz um denso trombo de plaquetas, que não pode ser facilmente desalojado do seu local de origem ^{80,81}, condicionando na maior parte das vezes situações de oclusão coronária mais persistentes.

Ulcerações muito profundas, com exposição dos elementos estruturais da parede do vaso, levam na maioria dos casos a oclusões trombóticas persistentes.

Segundo Badimon et al. ^{80,81}, a deposição de plaquetas aumenta de forma muito significativa com o agravamento do grau de estenose. Foi também observado pelos mesmos autores que o apex da placa era o segmento em que havia maior acumulação de plaquetas, enquanto que a zona mais distal ao apex era a mais susceptível a deposição de fibrinogénio ⁸². Esta informação sugere que a resposta trombótica aguda à rotura da placa depende em parte das alterações geométricas súbitas da placa, e do grau de estenose após rotura. Isto significa que após rotura, uma pequena modificação geométrica com uma estenose pouco significativa, pode resultar na formação de um pequeno trombo mural, enquanto que uma modificação geométrica importante, ou uma estenose severa podem condicionar a formação de um trombo rico em plaquetas, transitório ou persistente, que causará um síndrome isquémico agudo. Além disto, a localização da rotura na placa, pode condicionar condições fisiopatológicas diferentes: no apex da lesão formar-se-a um trombo que é rico em plaquetas ^{80,81} e por isso menos susceptível ao efeito farmacológico dos agentes fibrinolíticos, do que um trombo formado na zona distal ao apex que é mais rico em fibrinogénio ^{80,81,82}.

Além da alteração da superfície da placa provocada pela rotura, que, como ficou expresso, determina em parte a trombogenicidade da placa, os seus constituintes expostos à corrente sanguínea, parecem ser os principais responsáveis pelo carácter mais ou menos trombogénico que assume a placa fracturada. Fernandez-Ortiz et al. ⁸³ estudaram a trombogenicidade dos vários

componentes da placa, e concluíram que o núcleo ateromatoso das placas ateroscleróticas humanas é o componente que está associado à maior deposição de plaquetas, e à formação de maiores trombos. Na experiência conduzida por aqueles autores, a matriz rica em colagénio era seis vezes menos trombogénica do que o núcleo ateromatoso, e apenas duas vezes mais do que a matriz da íntima normal. As propriedades trombogénicas do núcleo ateromatoso, podem ser atribuídas ao factor tecidual mediador da actividade procoagulante, ^{84,2} ou a activadores plaquetários, em parte libertados pelos macrófagos. O aumento da trombogenicidade mostrada pelo núcleo ateromatoso dá ainda mais consistência à ideia de que uma placa com um núcleo ateromatoso está associada a uma maior probabilidade de condicionar síndrome isquémico agudo, não só pela sua maior vulnerabilidade à rotura, mas também pela maior trombogenicidade do seu conteúdo quando exposto à corrente sanguínea ⁹⁵.

A lise espontânea do trombo, parece desempenhar um papel importante nas manifestações clínicas associadas à angina instável ^{86,1} e ao enfarte agudo do miocárdio ^{87,88}. A manutenção de um trombo residual significativo após lise parcial espontânea ou farmacológica, assume papel importante na manutenção das condições fisiopatológicas associadas aos síndromes isquémicos agudos, que vão determinar a forma de apresentação do quadro clínico. A presença de trombo residual significativo ⁹³, a modificação da arquitectura do lúmen arterial pela manutenção de uma estenose importante ^{81,82,92} e o efeito protrombótico condicionado pela utilização de agentes trombolíticos ^{94,95}, são alguns dos factores que predispoem à retrombose após lise incompleta do trombo coronário.

Apesar de a maioria dos episódios de angina instável serem devidos à fissuração ou fractura da placa, com trombose luminal mais ou menos obstrutiva, outros mecanismos podem estar envolvidos no desencadear deste síndrome clínico. Maseri et al. ⁹⁶, sugeriram que o espasmo coronário desempenha um papel importante na patogénese da doença cardíaca isquémica. Constatou-se que o espasmo coronário era indutível num elevado número de doentes com síndromes anginosos e artérias coronárias angiograficamente normais ⁹⁷, e que era também um factor importante na oclusão coronária intermitente em doentes com enfarte agudo do miocárdio tratados com estreptoquinase intracoronária ⁹⁰. Nos síndromes isquémicos agudos, a vasoconstrição pode ocorrer como resposta a um endotélio ligeiramente alterado e não funcionando na zona da lesão, ou mais provavelmente ser uma resposta à lesão arterial profunda, ou à rotura da própria placa ¹. O equilíbrio que permite manter o tónus arterial normal depende de factores vasodilatadores e de efeitos vasoconstrictores. Enquanto que este equilíbrio é mantido na situação de integridade endotelial, o mesmo não acontece quando essa integridade é perturbada pela presença de uma placa aterosclerótica em fases mais ou menos avançadas de lesão vascular. O significado da modulação do tónus vascular dependente do endotélio foi demonstrada em vários estudos ⁹⁸. A prostaciclina, o primeiro desses mediadores, foi descrito por Moncada et al. em 1976 ⁹⁹. Em 1980, Furchgott e Zawadzki ¹⁰⁰, demonstraram que o efeito vasorrelaxante da acetilcolina dependia da presença do endotélio, especificamente da formação e libertação

de uma substância, caracterizada como um composto contendo óxido nítrico, que actuava nas células musculares lisas. Esse elemento foi denominado EDRF (endotelium-derived relaxing factor). As células endoteliais também libertam substâncias vasoconstrictoras, e em 1988, Yanagisawa et al.¹⁰¹ descobriram um potente peptídeo vasoconstrictor, denominado endotelina. Das várias endotelinas, a endotelina-1, é a que é produzida pelo endotélio.

Nas condições fisiológicas normais, o EDRF parece predominar, no entanto, quando surgem alterações no endotélio, como aquelas que ocorrem na aterogénese precoce, surge um desequilíbrio, havendo maior produção de endotelina-1, e uma menor produção de EDRF^{102,103}.

Com base nestas observações, conclui-se que a aterosclerose está associada a vasodilatação anormal, e a vasoconstrição exagerada, provavelmente devida à disfunção endotelial.

No entanto, o efeito vasoconstrictor não está apenas dependente dos factores anteriormente referidos, tendo sido também identificada a vasoconstrição dependente das plaquetas, mediada pela serotonina e tromboxano A₂^{86,105}. Se o endotélio está intacto, a resposta vascular dependente das plaquetas é o relaxamento¹⁰⁶, com vasodilatação, e os produtos activos das plaquetas são a serotonina, o ADP e o ATP. Assim, e apesar de a lesão arterial focal e trombose serem nocivos, se os produtos da trombose atingirem a corrente sanguínea distal à lesão, cujo leito se encontra protegido pelo endotélio normal, poder-se-á verificar a vasodilatação, com melhoria do fluxo, e diminuição da isquemia condicionada pela lesão proximal.

ROTURA DA PLACA E SÍNDROMES ISQUÊMICOS AGUDOS

Factores desencadeantes sistémicos

Consequências clínicas

ROTURA DA PLACA E SÍNDROMES ISQUÉMICOS.

FACTORES DESENCADEANTES SISTÉMICOS

O início dos síndromes coronários agudos, resultante de todo o processo fisiopatológico que se expôs, e que é determinado pela evolução e fractura da placa aterosclerótica, não se processa ao acaso, e uma elevada percentagem de situações parece ser desencadeada por factores ou condições externas.

O enfarte do miocárdio ocorre com maior frequência de manhã ^{108,109}, particularmente nas primeiras horas após despertar ¹¹⁰, mais à segunda-feira ¹¹¹, nos meses de Inverno, ¹¹² e nos dias mais frios ¹¹³, durante o *stress* emocional ¹¹⁴ ou com o exercício físico vigoroso ¹¹⁵. À constatação da existência de um possível ritmo circadiano no desenvolvimento dos síndromes cardíacos isquémicos postulada em estudos menos actuais, é contraposta, em trabalhos recentes, ^{116,117,118} a possibilidade de o desenvolvimento destes estar principalmente dependente dos ciclos sono/estado vigil, das modificações posturais, do nível de actividade, e do equilíbrio entre os factores desencadeantes e protectores que determinam o seu início. As alterações hemodinâmicas, o *stress* emocional, o exercício físico vigoroso, factores ambientais, e o fumo do tabaco, foram identificados como sendo factores desencadeantes, em cerca de metade dos doentes vítimas de enfarte do miocárdio.

Parece assim que a activação do sistema simpático como co-responsável no desencadear dos síndromes coronários agudos, possa actuar pela estimulação dos receptores beta, promovendo o aumento da pressão arterial, da frequência cardíaca, e da força de contracção miocárdica, e também pela estimulação dos receptores alfa, determinando aumento da agregabilidade plaquetária, e promovendo a vasoconstrição arterial ^{119,120}. A teoria que forças mecânicas e/ou hemodinâmicas podem desencadear a rotura da placa e o desenvolvimento súbito de um síndrome isquémico agudo, é comprovada pelo efeito benéfico obtido pelos bloqueadores beta na prevenção secundária do enfarte do miocárdio, ao reduzir o reenfarte em 25% ^{121,122}, sem possuírem nenhum efeito antiaterogénico ¹²³, antitrombótico ¹²⁴, profibrinolítico ¹²⁵, ou antiespasmódico ¹²⁶.

Outros factores, como os relacionados com o sistema renina-angiotensina, as alterações do perfil lipídico, alterações metabólicas, e as dependentes de factores hemostáticos, além dos associados ao aumento dos níveis de catecolaminas, parecem estar envolvidos na génese das alterações

fisiopatológicas que irão condicionar o ambiente que predispõe ao desenvolvimento dos síndromes isquémicos agudos.

A evidência de que o sistema renina-angiotensina pode estar associado ao desenvolvimento de síndromes isquémicos agudos, vem do resultado de alguns estudos ^{127,128} em que foi demonstrado que doentes com hipertensão arterial associada a elevados níveis de renina parecem ter maior probabilidade de desenvolver enfarte agudo do miocárdio, do que aqueles que têm hipertensão arterial com normorreninemia; no entanto, os altos níveis de renina não parecem ser de *per si* suficientes para despertar as condições que vão determinar o desenvolvimento do enfarte do miocárdio, porque os indivíduos normotensos com elevados níveis de renina não apresentam um maior risco de enfarte do miocárdio. Outros estudos ^{129,130} mostraram que o aumento da actividade da enzima de conversão da angiotensina está associado a um aumento do risco de enfarte do miocárdio.

Parece no entanto provável que o sistema renina-angiotensina, aumente a trombogenicidade, por diminuir a actividade fibrinolítica ¹³¹, ou por facilitar a neurotransmissão simpática local ¹³².

Várias observações clínicas sugerem que múltiplas dislipoproteinemias estão associadas à doença coronária, especificamente o aumento do colesterol total (particularmente o LDL colesterol ou apolipoproteinemia [apo] B), a diminuição do HDL colesterol (particularmente apo A-1), e o aumento dos níveis de lipoproteína (a) [Lp(a)], [particularmente apo(a)] ¹³³. Além do seu efeito na progressão da aterosclerose, que já foi anteriormente referida, a hipercolesterolemia tem sido associada à hipercoagulabilidade ¹³⁴ e ao aumento da reactividade plaquetária ¹³⁵, que, no conjunto, predispõem às alterações fisiopatológicas que vão condicionar o desenvolvimento de um síndrome isquémico agudo.

Outras alterações metabólicas, como níveis elevados de homocisteína ¹³⁶, e a diabetes melitus ^{137,138,139}, foram identificadas como factores de risco importantes, em indivíduos com doença coronária.

O reconhecimento da intervenção dos factores hemostáticos no desenvolvimento dos síndromes isquémicos agudos, veio permitir um melhor esclarecimento das condições subjacentes ao seu desenvolvimento, um mais profundo conhecimento dos elementos nele envolvidos, e a justificação, embora parcial, para um determinado ritmo circadiano a que frequentemente estão associados.

A informação que dá suporte a este reconhecimento, deriva principalmente do facto de ser reconhecido que a formação do trombo desempenha um papel principal no desenvolvimento dos síndromes isquémicos agudos ^{140,63}; de se ter constatado que o fibrinogénio é um factor de risco cardiovascular independente dos factores de risco tradicionais ^{141,142,143}; que o tabagismo e a hiperlipidemia ¹⁴⁴ estão associados à elevação de factores hemostáticos; de que as plaquetas activadas e estados protrombóticos estão associados a risco cardiovascular elevado ¹⁴⁵; que existe uma coincidência temporal e circadiana entre o desenvolvimento dos síndromes isquémicos agudos e as fases de estado de hipercoagulabilidade ^{146,147}; e que há alterações

múltiplas de factores hemostáticos associadas a condições de *stress* (físico ou emocional), que como foi anteriormente referido, devem ser consideradas como importantes factores desencadeantes de enfarte do miocárdio, ou morte súbita ¹⁴⁸.

Os níveis de fibrinogénio, que mostraram em vários estudos prospectivos ^{149,143,154} apresentar um valor preditivo no desenvolvimento de acidentes cardiovasculares, angina instável ¹⁵⁰, enfarte do miocárdio, e morte súbita ¹⁵¹, aumentam o risco trombótico por vários mecanismos: 1 - participando no desenvolvimento e evolução da placa ateromatosa; 2 - ligando-se às plaquetas activadas, via glicoproteína IIb IIIa, formando agregados plaquetários; 3 - promovendo a deposição de fibrina; e 4 - aumentando a viscosidade sanguínea.

O aumento dos níveis de fibrinogénio está associado a factores de risco cardiovascular clássicos como o aumento da idade ¹⁴², a diabetes melitus ¹⁵², a hipertensão arterial ¹⁵³, o tabagismo ¹⁵⁴, a obesidade ¹⁵³, e aos níveis de estrogénio na mulher ¹⁵⁵. A sua diminuição está associada à realização regular de exercício físico ¹⁵⁶, e ao consumo moderado de álcool ¹⁵⁷. Interessa no entanto vincar, que nos doentes com níveis de colesterol elevado, o aumento do risco cardiovascular guarda uma relação directa com os níveis de fibrinogénio, e que nos doentes com níveis baixos de fibrinogénio, o risco se mantém baixo, independentemente dos níveis de colesterol plasmático ¹⁵¹.

Foi também encontrada uma forte correlação entre os níveis dos Factores VII ¹⁴⁹ e o desenvolvimento futuro de acidentes cardiovasculares. A cascata da coagulação iniciada pelo factor tecidual, é um mecanismo importante pelo qual o Factor VII contribui para a trombose. A placa aterosclerótica e os macrófagos contêm factor tecidual, que se expõe à corrente sanguínea após rotura da placa. A formação de complexos factor tecidual-Factor VII pode desencadear a cascata da coagulação e subsequente trombose, condicionando o desenvolvimento das alterações, que, como vimos, poderão vir a determinar o aparecimento de síndrome isquémico agudo.

Outro factor da coagulação, o Factor de von Willebrand, que é sintetizado pelas células endoteliais e megacariócitos, e interage com as plaquetas através de glicoproteínas de superfície, está também associado com o risco cardiovascular. Dois estudos ^{158,151} mostraram uma associação significativa entre os níveis de Factor de von Willebrand, e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares, em doentes com antecedentes de enfarte do miocárdio, ou com doença coronária comprovada angiograficamente. Níveis aumentados deste factor podem traduzir disfunção endotelial, ou podem ser secundários a inflamação.

A modulação da actividade fibrinolítica parece ter também um papel muito importante no ambiente pró-trombótico que acompanha o desenvolvimento dos síndromes isquémicos agudos. Hamsten e colaboradores ¹⁵⁹, demonstraram que os níveis do inibidor do activador do plasminogénio (PAI-1) estavam associados a um maior risco de reenfarte em doentes sobreviventes de um enfarte prévio. Outros estudos ^{160,161} mostraram que a actividade fibrinolítica inadequada, caracterizada por níveis elevados de PAI-1, estava associada a um risco cardiovascular mais elevado, em doentes com angina estável ¹⁶², e

instável ¹⁶³. Foram também encontradas correlações importantes entre uma actividade fibrinolítica inadequada, e o fumo de tabaco ¹⁶⁴; a diabetes melitus ^{165,166}; os níveis de insulina em doentes com diabetes tipo II ¹⁶⁶; a obesidade ¹⁶⁷; os níveis de triglicérideos ¹⁶⁸; e a mulher pós-menopausa a não cumprir medicação de substituição hormonal ¹⁵⁵.

Parece assim claro que a génese dos síndromes coronários agudos está dependente de factores estruturais da placa, de factores extrínsecos à placa que actuando localmente a fragilizam e a predispõem a rotura, e de factores sistémicos, que ao condicionarem modificações de natureza hemodinâmica, metabólica, e hemostática, vão determinar um desequilíbrio que se vai manifestar pelo aparecimento de um ambiente local fortemente trombogénico, que predispõe ou condiciona o desenvolvimento do síndrome isquémico agudo.

CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS

A rotura da placa nem sempre é acompanhada de trombose significativa do lúmen arterial ou de desenvolvimento de síndrome clínico agudo. Um estudo de autópsias realizado por Davies ¹⁶⁹, mostrou que 9% de indivíduos "normais" e saudáveis sob o ponto de vista cardiovascular, e 22% dos doentes diabéticos e hipertensos tinham rotura assintomática de placas nas artérias coronárias. No entanto, e na sequência da rotura, a hemorragia para a placa, a trombose e o vasoespasma, podem provocar alterações significativas no fluxo coronário, condicionando, de acordo com o grau de obstrução, modificações na sintomatologia. A magnitude da resposta trombótica à rotura da placa vai depender da capacidade trombogénica do material da placa exposto ¹⁷⁰, das condições de fluxo determinadas pela morfologia e severidade da estenose ^{1,2} e das condições sistémicas trombóticas/trombolíticas na altura da rotura da placa ^{2,171}.

As manifestações clínicas dependem da localização, da severidade e da duração da isquemia miocárdica.

Um trombo não oclusivo, ou apenas transitoriamente oclusivo, pode resultar num quadro de angina instável, ou no desenvolvimento de enfarte sem ondas Q, enquanto que um trombo oclusivo mais estável, é frequentemente causa de enfarte do miocárdio transmural. As consequências da rotura da placa são ainda influenciadas por anomalias locais do tónus vascular, e pela importância da circulação colateral, ^{1,2} havendo múltiplas situações de oclusão silenciosa de uma artéria coronária, condicionada pela existência de uma boa rede de colateralização na altura da oclusão ^{172,173}.

A rotura da placa seguida de hemorragia para o seu interior pode contribuir para o crescimento rápido da placa e para a progressão da estenose, podendo esse crescimento também ocorrer pela proliferação de células musculares lisas e pela síntese da matriz, induzidas e estimuladas pela inflamação, desnudação endotelial, adesão plaquetária, e produção de trombina ^{1,2}.

Sistematizando, poderemos dizer que na angina estável existe indiscutivelmente uma desproporção entre as necessidades metabólicas e o fluxo coronário, condicionada por uma lesão obstrutiva física mais ou menos significativa, que só se manifesta em situações de trabalho cardíaco mais intenso; que na angina instável, a fissuração ou rotura da placa aterosclerótica podem levar à modificação aguda do fluxo sanguíneo coronário determinando o aparecimento súbito de um quadro anginoso, ou o agravamento abrupto de um síndrome clinicamente estável; que o enfarte sem ondas Q está normalmente associado a lesão mais grave da placa aterosclerótica do que na angina instável, que condiciona uma oclusão trombótica mais prolongada, dependendo o compromisso isquémico da trombólise espontânea, da resolução da vasoconstrição, e da presença de circulação colateral na altura da oclusão. No enfarte do miocárdio com ondas Q, a maior fissuração da placa

vai condicionar a formação de um trombo fixo mais estável, com a cessação abrupta do fluxo sanguíneo, que, se se mantém por mais do que uma hora, na ausência de uma rede de colateralização efectiva, vai provocar necrose transmural do miocárdio anteriormente irrigado pela artéria ocluída. A lesão coronária responsável pelo desenvolvimento do enfarte transmural é frequentemente pouco significativa sob ponto de vista angiográfico, o que sugere que é o trombo sobreposto à rotura da placa, e não a importância da estenose prévia, o principal determinante da oclusão aguda ⁶³. A oclusão coronária, sem rotura da placa, determinada por mecanismos hemostáticos sistémicos, é um outro mecanismo possível, ainda controverso, no desenvolvimento dos síndromes isquémicos agudos

A morte súbita depende provavelmente da evolução rápida de uma lesão coronária, com rotura e trombose, que condiciona subitamente o desenvolvimento da isquemia que vai determinar o aparecimento de disritmia fatal ¹⁷⁴.

ANGIOGRAFIA CORONÁRIA E MORFOLOGIA DA PLACA

ANGIOGRAFIA CORONÁRIA E MORFOLOGIA DA PLACA

Sones, ¹⁷⁵ ao realizar a primeira angiografia coronária selectiva em 1957, ofereceu a possibilidade de avaliação *in vivo*, da "existência" e "gravidade" da doença aterosclerótica coronária. A angiografia coronária tornou-se desde então no *gold standard* para a definição da anatomia coronária, passando rapidamente a ser utilizada pela maioria dos cardiologistas, como a principal arma diagnóstica na orientação clínica dos pacientes com doença cardíaca isquémica comprovada ou suspeita.

Embora o valor da coronariografia se mantenha inquestionável, as imagens radiográficas representam as artérias coronárias como uma simples projecção em duas dimensões do lúmen arterial, assumindo-se assim como uma expressão limitada da complexa apresentação morfológica da anatomia coronária. A angiografia coronária é apenas um "luminograma", fornecendo informação importante sobre o diâmetro do lúmen, mas muito pouca acerca da composição da placa e da patologia da lesão ¹⁷⁶.

Existem de facto várias limitações que tornam questionável o rigor da apreciação da presença e gravidade da doença coronária determinada por avaliação angiográfica, e que se prendem com a variabilidade inter-observador, com a complexidade da anatomia coronária, com a dificuldade de correlação anátomo-clínica, e com limitações de carácter técnico ¹⁷⁷.

A aterosclerose é um processo difuso, com acumulação variável da placa ao longo da árvore coronária, e as limitações referidas, vão constituir o substrato da dificuldade na identificação angiográfica das placas, e na definição das mais predispostas às alterações evolutivas. Clinicamente, estas condições vão determinar dois tipos de consequências: a deficiente detecção e caracterização das placas ateroscleróticas, e a imprevisibilidade do desenvolvimento de um síndrome isquémico agudo, tendo em conta as suas características morfológicas.

Atentemos então de forma mais detalhada nas evidências que ilustram estas condições que acabamos de enumerar.

Estudos patológicos indicaram que a extensão da doença aterosclerótica coronária é subestimada na análise angiográfica de segmentos coronários considerados normais. Devido a mecanismos de dilatação compensatórios da parede da artéria, a redução absoluta do diâmetro do lúmen não ocorre até que a lesão ocupe mais de 40 a 50% da área interior à lâmina elástica ^{178,179}. Mintz et al, ¹⁸⁰ identificaram que apenas 6,8% de 884 segmentos arteriais coronários estudados, considerados normais, o eram de facto, quando

avaliados por Eco intracoronário, sendo a percentagem média de estenose desses segmentos angiograficamente normais, de $51 \pm 13\%$. Este autor identificou como factores preditivos independentes de diminuição da área nos segmentos coronários angiograficamente normais, a diabetes melitus, o sexo masculino, a idade, a hipercolesterolemia, e a presença de doença multivaso. Não é por isso de estranhar, que em sistemas arteriais coronários globalmente infiltrados, como acontece na diabetes melitus ¹⁸¹ e na hipercolesterolemia familiar, e hiperlipidemia familiar combinada ¹⁸², não sejam detectadas lesões angiográficas significativas, que se virão a identificar por métodos mais precisos, que avaliam a área luminal, e a espessura da parede em cada segmento da árvore coronária.

Por outro lado, e para além da deficiente caracterização da presença e gravidade das lesões ateroscleróticas, a aparência angiográfica dessas lesões não reflecte a verdadeira distribuição da placa no segmento coronário envolvido. Gary Mintz et al.¹⁸³ num estudo em que se comparou a sensibilidade da angiografia e do Eco intracoronário na definição da excentricidade das lesões ateroscleróticas, encontrou, por Eco intracoronário, um índice de excentricidade ≥ 3.0 em 49% das lesões angiograficamente excêntricas, e em 41% das lesões angiograficamente concêntricas, o que atesta a flagrante limitação da angiografia na caracterização morfológica da placa aterosclerótica.

Estes são apenas exemplos que comprovam a dificuldade na detecção e caracterização da doença coronária avaliada por angiografia, que se irão manter, independentemente do rigor técnico envolvido na execução, e do cada vez melhor desempenho dos equipamentos em uso.

Mas mais importante do que identificar a presença de lesões angiográficas consideradas mais ou menos significativas, num envolvimento coronário mais ou menos difuso, interessa procurar estabelecer correlações de natureza anátomo-clínica, no sentido de identificar critérios de gravidade morfológica que prevejam o desenvolvimento dos síndromes isquémicos agudos

Esta é a outra vertente do problema, que vamos procurar analisar com algum detalhe.

Como ficou provado pela realização de vários estudos ^{184,62,63,64,65,66}, a oclusão coronária, e o enfarte do miocárdio desenvolvem-se na maior parte das vezes a partir de estenoses ligeiras a moderadas, e que apesar das estenoses severas individualmente condicionarem mais frequentemente oclusão coronária, as placas menos obstrutivas são responsáveis por maior número de oclusões do que as placas mais severas, por causa do seu muito maior número.

Ficando assim definido que não era a importância da estenose, em termos de gravidade de obstrução, o determinante angiográfico mais importante na evolução da placa aterosclerótica, vários estudos procuraram identificar outros parâmetros de natureza morfológica que pudessem ser os responsáveis pelas alterações evolutivas que determinam o desenvolvimento dos síndromes isquémicos agudos.

Com essa intenção procuraram-se características morfológicas que pudessem ser utilizadas como marcadores de gravidade angiográfica, e que permitissem identificar as lesões que teriam maior probabilidade de evoluir para situações de oclusão vascular.

Resultados não concordantes surgiram em vários estudos realizados. Chen et al.¹⁸⁶ constataram que as lesões representando uma obstrução superior a 50%, com morfologia complexa, particularmente se apresentassem bordos irregulares, contornos mal definidos, e imagem de trombo, em doentes com angina instável, mesmo que estabilizados clinicamente, apresentavam muito maior probabilidade de evoluir para lesões oclusivas ou sub-oclusivas, do que aquelas que não apresentavam esses critérios de gravidade. Conclusões só parcialmente concordantes tinham já sido tiradas por Ambrose, Fuster e colaboradores¹⁸⁷, num artigo publicado em 1985 no JACC, em que identificaram uma correlação morfológica entre a excentricidade das lesões e a forma de apresentação clínica. Verificaram que as lesões concêntricas, e excêntricas tipo I estavam associadas à angina estável, e que as lesões excêntricas tipo II apareciam quase exclusivamente nos doentes com angina instável, não tendo sido encontrada qualquer correlação anátomo-clínica relativamente à gravidade angiográfica da lesão em termos de percentagem de estenose, nem ao número de vasos envolvidos. Também outros autores,^{188,189} observaram que características morfológicas de gravidade angiográfica, como a irregularidade dos bordos da placa, e o seu comprimento, eram factores preditivos para a evolução para lesões oclusivas e desenvolvimento de enfarte agudo do miocárdio.

Resultados opostos foram encontrados em outros estudos^{190,191} em que o tipo da *culprit lesion* não apresentava qualquer valor preditivo na evolução clínica. Nestes estudos foram mesmo encontradas percentagens significativas (11 a 19%) de doentes com angina instável, sem lesões angiográficas significativas, e no estudo TIMI III A, 7% dos doentes tinha mesmo coronárias angiograficamente normais, embora apresentassem frequentemente (1/3 desses doentes) progressão lenta do contraste na coronariografia.

No entanto, e para ilustrar a discrepância de resultados relativamente a este assunto, Dangas et al.¹⁹², conseguiram estabelecer uma correlação anatómica entre as classes avançadas da classificação de angina instável de Braunwald, a forma de apresentação angiográfica, e a sua repercussão sobre o fluxo coronário. Esse estudo mostrou que a classe III (angina de repouso com mais de 48h após apresentação) se associava a lesões complexas e fluxo coronário diminuído; a classe C (angina pós enfarte) se associava a lesões complexas, trombo intracoronário, e a fluxo coronário diminuído; a classe c (angina refractária), se associava a trombo intracoronário; e que o grau de estenose por angiografia quantitativa, não estava associado a qualquer classe particular da referida classificação. Também Pim de Feyter et al.^{193,194} encontraram maior incidência de lesões complexas em doentes com angina instável, embora tenham observado uma percentagem significativa (39%) de lesões com estas características em doentes com angina estável, o que estabelece uma correlação muito pobre entre os dados angiográficos e os síndromes clínicos.

Sistematizando, poderemos concluir que as lesões angiograficamente mais significativas evoluem com mais frequência para oclusões totais, mas a maior parte das oclusões resultam da evolução de lesões angiograficamente menos significativas; que as lesões com características morfológicas de complexidade aparecem mais frequentemente na angina instável, mas podem aparecer numa percentagem significativa de doentes com angina estável; que

existe uma percentagem não desprezível de doentes com angina instável que apresentam coronárias sem lesões angiográficas significativas, e mesmo angiograficamente normais; e que o controlo da sintomatologia na angina instável, não determina uma evolução clínica a curto e médio prazo semelhante à encontrada nos síndromes isquémicas estáveis, acompanhando-se frequentemente de novos eventos coronários.

Parece assim óbvia a enorme dificuldade que existe relativamente à tentativa de sistematização das condições morfológicas e sua correlação com os dados de natureza clínica. O enorme esforço de identificação dessas variáveis que são já conhecidas sob ponto de vista patológico, e facilmente identificáveis em exames *post mortem*, carecem de correspondentes claros quando se pretende estabelecer a correlação com a angiografia coronária, que é o meio de diagnóstico mais amplamente divulgado, e considerado o *gold standard* para a avaliação da anatomia coronária. No entanto, é já possível realizar quase em simultâneo métodos de imagem, que concretizando avaliações morfológicas complementares, como a dimensão e constituição da placa, a existência de rotura, e a presença de trombo, permitem procurar estabelecer "in vivo" equivalentes morfológicos que possam ser identificados por angiografia coronária. É absolutamente necessário saber o que procuramos para que possamos identificar o objecto da nossa busca.

Dois métodos de imagem vieram permitir a concretização de algumas das premissas anteriormente referidas: o eco intracoronário e a angioscopia coronária.

A avaliação morfológica, utilizando estes métodos de imagem ¹⁹³ permitiu identificar algumas das características que mais frequentemente se associam aos vários tipos de apresentação da doença isquémica cardíaca.

A presença de trombo, mais frequentemente mural, e a ulceração superficial da placa são as variáveis morfológicas detectadas por angioscopia que mais frequentemente se associam aos quadros de angina instável. A coloração da placa parece assumir também algum valor na identificação das placas mais vulneráveis e associadas a síndromes isquémicas agudos. Os doentes com angina instável apresentam predominantemente lesões amarelas, estando a coloração relacionada com a presença de placas degeneradas, e ateroma ¹⁹⁵. Como é rapidamente perceptível, todas estas alterações não têm representação detectável na angiografia coronária.

A avaliação ultrassonográfica das artérias coronárias parece ser um método mais sensível do que a angiografia na demonstração da presença e extensão da aterosclerose, permitindo ainda distinguir o lúmen, o ateroma, a presença de calcificações, e os vários componentes estruturais da artéria ^{196,193,180}.

A apresentação ecocardiográfica da placa na angina instável é, segundo alguns autores ¹⁷⁹, caracterizada por imagem menos ecodensa, com menos lesões severamente calcificadas, e com menos depósitos de cálcio intraluminal; no entanto, outros autores ¹⁹³ não encontraram estas características, não identificando diferenças nas placas dos doentes com

angina instável e estável, nem nas placas consideradas angiograficamente complexas relativamente às consideradas não complexas.

Vemos assim que embora estes meios de imagem para visualização do lúmen e dos componentes vasculares acrescentem alguma informação à fornecida pela angiografia, não discriminam de forma definitiva entre placas estáveis ou instáveis, nem permitem a identificação das placas ricas em lípidos com cápsula fibrosa fina predispostas à rotura, reconhecendo-se a necessidade de evolução destas técnicas, de forma a que muitas destas interrogações possam ser respondidas.

Seria de extraordinário interesse, se pudéssemos identificar *in vivo* as placas mais predispostas à rotura, mas tal não é ainda possível.

Por isso, a orientação terapêutica dependerá de uma adequada utilização da informação obtida pelos métodos de imagem, tendo em conta as suas limitações, enquadradas em informações de natureza clínica. Não é possível antever o futuro nem determinar de forma sistemática a probabilidade de evolução da placa, mas o reconhecimento de várias características morfológicas, associadas ao contexto clínico em que aparecem, permite já uma orientação terapêutica que se tem mostrado indiscutivelmente eficaz.

Apesar de todas as limitações, a angiografia coronária manter-se-á como o "gold standard" na avaliação morfológica da doença coronária, e os novos métodos de imagem assumirão provavelmente um progressivo papel de destaque, não na substituição da coronariografia, mas na definição, perante um determinado achado angiográfico, da melhor atitude terapêutica a implementar, e uma vez concretizada, na avaliação do resultado obtido.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Fuster V, Badimon J, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1992;242-250, 310-318
- 2 Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture: Mecanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation*. 1994;90:2126-2146
- 3 Sham PK, Forrester JS. pathofisiology of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 1991;68(suppl C): 16C-23C
- 4 Falk E. Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary sindromes. *Am J Cardiol*. 1989;63(suppl E):114E-120E
- 5 Fernandez-Ortiz A, Badimon J, Fuster V, Meyer B, Mailhac A, Weng D, Shah PK, Badimon L. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1562-1569
- 6 Chesebro JH, Webster MWI, Zoldhelyi P, Roche PC, Badimon L, Badimon JJ : Antithrombótic therapy and progression of coronary artery disease. *Circulation*. 1992; 86 (suppl III):III-100-III-111
- 7 Katsuda S, Boyd HC, Fligner C, Ross R, Gown AM. Human atherosclerosis, part III: immunocytochemical analysis of the cell composition of lesions of young adults. *Am J Pathol*. 1992;140:907-914
- 8 Stary HC. The sequence of cell and matrix changes in athersclerótic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *Eur Heart J*. 1990; 11(suppl E): 3-19
- 9 Herbert C. Stary, A. Bleakley Chandler, Seymour Glagov, John R. Guyton, William Insull Jr, Michael Rosenfeld, Sheldon A. Schaffer, Colin J. Schwartz, William D. Wagner, Robert W. Wissler. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1994;89:2462-2478
- 10 Strong JP , McGill HC Jr. The pediatric aspects of athersclerosis. *J Atheroscler Res*. 1969;9:251-265
- 11 Eggen DA, Solberg LA. Variation of atherosclerosis with age. *Lab Invest*. 1969;18:571-579
- 12 Stary HC. Evolution and proression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis*. 1989; 9 (suppl I):I-19-I-32).
- 13 Montenegro MR, Eggen DA. Topography of atherosclerosis in the coronary arteries. *Lab Invest*. 1968;18:586-593
- 14 Holmam RL, McGill HC Jr, Strong JP, Geer JC. The natural history of atherosclerosis: the early aortic lesions as seen in New Orleans in the middle of the 20th century. *Amer J Path*. 1958;34:209-235

-
- 15 Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis - an update. *N Engl J Med* 1986;314:488-500
 - 16 Karino T, Goldsmith HL, Motomiya M, et al. Flow patterns in vessels of simple and complex geometries. *Ann N Y Acad Sci* 1987;516:422-41
 - 17 Glagov S, Zarins C, Giddens DP, Ku DN. Hemodynamics and atherosclerosis: insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112:1018-31
 - 18 Ip GH, Fuster V, Badimon L, Badimon J, Taubman MB, Chesebro JH. Syndromes of accelerated atherosclerosis: role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation *J Am Coll Cardiol*. 1990; 15:1667-87
 - 19 Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989;(99:suppl 1):I-19 - I-32
 - 20 Spurlock BO, Chandler AB. Adherent platelets and surface microthrombi of human aorta and left coronary artery: a scanning electron microscopy feasibility study. *Scanning Microsc* 1988; 2:1214
 - 21 Davies MJ, Woolf N, Rowles PM, Pepper J. Morphology of the endothelium over atherosclerotic plaques in human coronary arteries. *Br Heart J* 1988;60:459-64)
 - 22 Herbert C. Stary, A. Bleakley Chandler, Robert E Dinsmore, Valentin Fuster, Seymour Glagov, William Insull Jr, Michael Rosenfeld, Colin J. Schwartz, William D. Wagner, Robert W. Wissler. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15:1512-1531
 - 23 Ross R. Cell biology of atherosclerosis. *Annu Rev Physiol* 1995;57:791-804
 - 24 van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombotic coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1995;92:36-44
 - 25 Maseri A. Inflammation, atherosclerosis and ischemic events - exploring the hidden side of the moon. *N Engl J Med* 1997;336:1014-1016
 - 26 Shah PK, Falk E, Badimon JJ, et al. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques: potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation* 1995;92:1565-1569
 - 27 Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Buffon A, Summaria F, Ginnetti F, Fadda G, Maseri A. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; 99:855-860
 - 28 Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349:462-466
 - 29 Haverkate F, Thompson SG, Duckert F. Haemostasis factors in angina pectoris; relation to gender, age and acute-phase reaction. Results of the ECAT Angina Pectoris Study Group. *Thromb Haemost* 1995;73:561-567
 - 30 Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, et al. Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Ann Intern Med* 1992;116:273-278
 - 31 Muhlestein JB, Hammond EH, Carlquist JF, et al. Increased incidence of Chlamydia species within the coronary arteries of patients with severe atherosclerosis versus other forms of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 1995;27:1555-1561
 - 32 Grayston JT. Chlamydia in atherosclerosis. *Circulation* 1993;87:1408-1409

-
- 33 Melnick JL, Adam E, Debakey ME. Possible role of cytomegalovirus in atherosclerosis *JAMA* 1990;263:2204-2207
- 34 Patel P, Mendall MA, Carrington D, et al. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ* 1995;311:711-714
- 35 Steinberg D. Antioxidants and atherosclerosis: a current perspective. *Circulation*. 1991;86:1420-1425
- 36 Steinberg D., and Workshop Participants. Antioxidants in the prevention of human atherosclerosis. *Circulation*. 1992;85:2338
- 37 Rosenfeld ME, Pestel E. cellularity of atherosclerotic lesions. *Cor Art Dis*. 1994;5:189-197
- 38 Kim JÁ, Territo MC, Wayner E, Carlos TM, Parhami F, Smith CW, Haberland ME, Fogelman AM, Berliner JÁ. Partial characterization of leukocyte binding molecules on endothelial cells induced by minimal oxidized LDL. *Arteri Thromb*. 1994;24:427-433).
- 39 Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insula W Jr, Rosenfeld ME, Schaffer AS, Scharzt CJ, , Wagner WD, Wissler RW. A definition of initial, fatty streak and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association . *Circulation*: 1994, 89:2462-2478
- 40 Heinecke JW. Cellular mechanisms for the oxidative modification of lipoproteins: Implications for Atherogenesis. *Cor Art Dis*. 1994;5:205-210
- 41 Falk E, K Shah P, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-671
- 42 Lundberg B. Chemical composition and physical state of lipid deposits in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1985;56:93-110
- 43 Small DM. Progression and regression of atherosclerotic lesions: insights from lipid physical biochemistry. *Arteriosclerosis*. 1988;8:103-129
- 44 Guertz SD, Roberts WC: Hemodynamic shear force in rupture of coronary arterial atherosclerotic plaques. *Am J Cardiol* 1990;66:1368-1372
- 45 Davies MJ, Richardson PD, Woolf N et al: Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: Role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993;69:377-381
- 46 Majno G, Joris I. Apoptosis, oncosis, and necrosis: an overview of cell death. *Am J Pathol*. 1995;146:3-15
- 48 Hansson GK, Holm J, Jonasson L: Detection of activated T lymphocytes in the human atherosclerotic plaque. *Am J Pathol* 1991;138:791-798
- 49 Hansson GK, , Jonasson L, Holm J. Gamma interferon regulates vascular smooth muscle cells proliferation and Ia expression in vivo and in vitro. *Circ Res* 1988;63:712-719 1988
- 50 Falk E, Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis: characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J*. 1983;50:127-134
- 51 Constantinides P. Plaques fissures in human coronary thrombosis. *J Atheroscler Res*. 1966;6:1-17
- 52 van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*. 1994;89:36-44

-
- 53 Richardson PD, Davies MJ, Born GV: Influence of plaque configuration and stress distribution on the fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989;2:941-944
- 54 Moreno PR, Falk E, Palacios IF, et al: Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *Circulation* 1994;90:775-778
- 55 Brown DL, Hibbs MS, Kearney M et al: Expression and cellular localization of 92 kDa gelatinase in coronary lesions of patients with unstable angina [Abs]. *J Am Coll Cardiol* (suppl A):436 A, 1994)
- 56 Shah PK, Falk E, Badimon JJ, et al: Human monocyte-derived induce collagen breakdown in atherosclerotic fibrous caps: Potential role of matrix degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation* 1995;92:1565-1569
- 57 Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, et al: Increased expression of matrix-metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994;94:2493-2503
- 58 Rennick RE, Ling KLE, Hunphries SE, Henney AM. Effect of acetyl-LDL on monocyte/macrophage expression of matrix metalloproteinases. *Atherosclerosis*.1994; 109(suppl):192 Abstrac
- 59 Jude B, Agraou B, McFadden EP, et al:evidence for time-dependent activation of monocytes in the systemic *Circulation* in unstable angina but not in acute myocardial infarction or in stable angina. *Circulation* 1994;90:1662-1668
- 60 Leatham EW, Bath PM, Tooze JA, et al: Monocytes express increased tissue factor in unstable angina and myocardial infarction [abstr]. *Circulation* 1993;88 (suppl I): I-128
- 61 Kaartinen M, Penttila A, Kovanen PT: Accumulation of activated mast cells in the sholder region of human coronary atheroma, the predilection site of coronary atheromathous rupture. *Circulation* 1994;90:1669-1678
- 62 Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, Eng A, Riccio A, Gorlin R, Fuster V. Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7:472-478
- 63 Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, Santamore WP. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation*.1988;78:1157-1166.
- 64 Nobuyoshi M, Tanaka M, Mosaka H, Kimura T, Yokoi H, Hamasaki N, Kim K, Shindo T, Kimura K. Progression of coronary atherosclerosis: is coronary spasm related to the progression? *J Am Coll Cardiol*. 1991; 18: 904-910
- 65 Giroud D, Li JM, Urban P, Meier B, Rutishauer W. Relation of the site of myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol*. 1992;69:729-732
- 66 Brown BG, Gallery CA, Badger RS, Kennedy JW, Mathey D, Bolson EL, Dodge HT. Incomplete lysis of thrombus in the moderate underlying atherosclerotic lesion during intracoronary infusion of streptokinase for acute myocardial infarction: quantitative angiographic observations. *Circulation*. 1986;73:653-661
- 67 Hodgson JM, Reddy KG, Suneja R, Nair RN, Lesnefsky EJ, Sheehan HM. Intracoronary ultrasound imaging: Correlation of plaque morphology with angiography, clinical syndrome, and procedural results in patients undergoing coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:35-44
- 68 Ge J, Erbel R, Gerber T, Gorge G, Koch L, Haude M, Meyer J. Intravascular ultrasound imaging of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in vivo. *Br Heart J*. 1994;71:572-578

- 69 Baptista J, de Feyter P, di Mario C, Escaned J, Serruys PW. Stable and unstable anginal syndromes: target lesion morphology prior to coronary interventions using angiography, intra-coronary ultrasound, and angioscopy. *Eur Heart J*. 1994;15 (abstract suppl):321.Abstract.
- 70 Nesto RW, Sassower MA, Manzo KS, Bymes CM, Friedl SE, Muller JE, Abela GS. Angioscopic differentiation of culprit lesions in unstable versus stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21 (suppl A):195 A. Abstract.
- 71 Toussaint J-F, Southern JF, Falk E, Fuster V, Kantor HL. Atherosclerotic plaque components imaged by nuclear magnetic resonance. *Circulation*. 1993;88(suppl I):I-520. Abstract
- 72 Toussaint J-F, Southern JF, Fuster V, Kantor HL. ¹³C-NMR spectroscopy of human atherosclerotic lesions: relation between fatty acid saturation, cholesteryl ester content, and luminal obstruction. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:1951-1957
- 73 Miller DD, Rivera FJ, Garcia OJ, Palmaz JC, Berger HJ, Weisman HF. Imaging of vascular injury with 99m Tc-labeled monoclonal antiplatelet antibody S12: preliminary experience in human percutaneous transluminal angioplasty. *Circulation*. 1992;85:1354-1363
- 74 Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, et al: Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions: A structural analysis with histopathological correlation. *Circulation* 1993;87:1179-1187
- 75 Kaski JC, Tousoulis D, McFadden E, et al: variant angina pectoris: Role of coronary spasm in the development of fixed coronary obstructions. *Circulation* 1992;85:619-626
- 76 Zhang Y, Cliff WJ, Schoefl GI, et al: Immunohistochemical study of intimal microvessels in coronary atherosclerosis. *Am J Pathol* 1993;143:164-172
- 77 Alfonso F, Macaya C, Goicolea J, Hernandez R, Segovia J, Zamorano J, Bañuelos C, Zarco P.: determinants of coronary compliance in patients with coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:879-884
- 78 Stein PD, Hamid MS, Shivkumar K, Davis TP, Khaja F, Henry JW. Effects of cyclic flexion of coronary arteries on progression of atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 1994;73:431-437
- 79 Gibson CM, Diaz L, Kandarpa K, et al. Relation of vessel wall shear stress to atherosclerosis progression in human coronary arteries. *Athero Thromb*. 1993;13:310-315
- 80 Badimon L, Badimon JJ, Turitto VT, Vallabhajosula S, Fuster V. Platelet thrombus formation on collagen type1: a model of deep vessel injury: influence of blood rheology, von Willebrand factor, and blood coagulation. *Circulation*. 1988;78:1432-1442
- 81 Badimon L, Badimon JJ. Mechanism of arterial thrombosis in nonparallel streamlines: platelet thrombi grow at the apex of the stenotic severely injured vessel wall: experimental study in the pig model. *J Clin Invest*. 1989;84:1134-1144
- 82 Mailhac A, Badimon JJ, Fallon JT, Fernandez-Ortiz A, Meyer B, Chesebro JH, Fuster V, Badimon L. Effect on an eccentric severe stenosis on fibrin(ogen) deposition on severely damaged vessel wall in arterial thrombosis: relative contribution on fibrin(ogen) and platelet. *Circulation* in press
- 83 Fernandez-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E, Fuster V, Meyer B, Mailhac A, Weng D, Shah PK, Badimon L. characterization of relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1564-1569
- 84 Wilcox Jn. Thrombotic mechanisms in atherosclerosis. *Cor Art Dis*. 1994;5:223-229
- 86 Willerson JT, Golino P, Eidt J, Campbell WB, Buja LM. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions: experimental evidence and potential clinical implications. *Circulation*. 1989;80:198-205

-
- 87 Rentrop KP, Felt F, Blanke H, Sherman W, Thornton JC. Serial angiographic assessment of coronary artery obstruction and collateral flow in acute myocardial infarction. *Circulation* 1989;80:1166-1175
- 88 Van Lierde J, DeGeest H, Verstraete M, Van de Werf F. angiographic assessment of the infarct-related residual coronary stenosis after spontaneous or therapeutic thrombolysis. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:1545-1549
- 89 Davies SW, Marchant B, Lyons JP, Timmis AD. Irregular coronary lesion morphology after thrombolysis predicts early clinical instability. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:669-674
- 90 Hackett D, Davie G, Ghierchia S, Maseri A. Intermittent coronary occlusion in acute myocardial infarction: value of combined thrombolytic and vasodilatory therapy. *N Engl J Med*. 1987;317:1055-1059
- 91 Ohman EM, Topol EJ, Califf RM, Bates ER, Ellis SG, Kereiakes DJ, George BS, Samaha JK, Kline E, Sigmon KN. An analysis of the cause of early mortality after administration of thrombolytic therapy. *Cor Art Dis*. 1993;4:957-964
- 92 Lassila R, Badimon JJ, Vallabhajosula S, Badimon L. Dynamic monitoring of platelet deposition on severely damaged vessel wall in flowing blood: effects of different stenosis on thrombus growth. *Arteriosclerosis*. 1990; 10:306-315
- 93 Meyer BJ, Badimon JJ, Mailhac A, Fernandez-Ortiz A, Chesebro JH, Fuster V, Badimon L. Therapeutic probes to inhibit thrombus growth on fresh mural thrombus: role of thrombin inhibition. *Circulation* in press)
- 94 Owen J, Friedman KD, Grossman BA, Wilkins C, Berke AD, Powers ER. Thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator or streptokinase induces transient thrombin activity. *Blood*. 1988; 72:616-620
- 95 Eisenberg PR, Sherman LA, Jaffe AS. Paradoxical elevation of fibrinopeptide A after streptokinase: evidence for continued thrombosis, despite intense fibrinolysis. *J Am Coll Cardiol*. 1987; 10:527-529
- 96 Maseri A, L'Abbate A, Baroldi G, et al. Coronary vasospasm as a possible cause of myocardial infarction: a conclusion derived from the study of "preinfarction" angina. *N Engl J Med*. 1978; 299:1271-1277
- 97 Bertrand M, Lablanch LM, Tilmant P, et al. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation*. 1982;65:1299-1306
- 98 Vane JR, Anggaard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med*. 1990;323:27-36
- 99 Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane SR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature*. 1976;263:663-665
- 100 Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;299:372-376
- 101 Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988;332:411-415
- 102 Chester AH, O'Neill GS, Moncada S, Tadjkarimi S, Yacoub MN. Low basal and stimulated release of nitric oxide in atherosclerotic epicardial coronary arteries. *LANCET*. 1990;336:897-900
- 103 Lerman A, Webster WMI, Chesebro JH, Edwards WD, Wei C-M, Fuster V, Burnett JC. Circulating and tissue endothelin immuno-reactivity in hypercholesterolemic pigs. *Circulation*. 1993;88:2923-2928

-
- 105 Lam JYT, Chesebro JH, Steele PM, Babimon L, Fuster V. Is vasospasm related to platelet deposition? Relationship in porcine preparation or arterial injury in vivo. *Circulation* 1987;75:243-248
- 106 Vanhoutte PM, Shimokawa H. endothelium-derived relaxing factor and coronary vasospasm. *Circulation*. 1989;80:1-9
- 108 Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation*.1989;79:733-743
- 109 Gneccchi-Ruscione T, Piccaluga E, Guzzetti S, Contini M, Montano N, Nicolis E. Morning and Monday: critical periods for the onset of acute myocardial infarction: The GISSI 2 Study Experience. *Eur Heart J*. 1994; 15:882-887
- 110 Goldberg RJ, Brady P, Muller JE, Chen ZY, de Grot M, Zonneveld P, Dalen JE. Time of onset of symptoms of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990;66:140-144
- 112 Ornato JP, Siegel L, Craren EJ, Nelson N. Increase incidence of cardiac death attributed to acute myocardial infarction during winter. *Coron Artery Dis*. 1990;1:199-203
- 113 Marchant B, Ranjadayan K, Stevenson P, Timmis AD. Circadian and seasonal factors in the pathogenesis of acute myocardial infarction: the influence of environmental temperature. *Eur Heart J*. 1994;23 (abstract suppl):473. Abstract.
- 114 Trichopoulos D, Katsouyanni K, Zavitsanos X, Tzonou A, Dalla Vorgia P, Psychological stress and fatal heart attack: The Athens (1981) earthquake natural experiment. *Lancet*.1983;1:441-444
- 115 Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Goldberg RJ, Muller JE. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion: protection against triggering by regular exertion. *N Engl J Med*. 1993; 329:1677-1683
- 116 Muller JE, Abela GS, Nesto RW, et al: Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: The lexicon of a new frontier. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:809-813
- 117 Parker J, Testa M, Jimenez A, et al: Morning increase in ambulatory ischemia in patients with stable coronary artery disease: Importance of physical activity and increased cardiac demand. *Circulation*. 1994;89:604-614
- 118 Willich SN, Lowel H, Lewis M, et al: Association of wake time and onset of myocardial infarction: Triggers and mechanisms of myocardial infarction (TRIMM) pilot study. TRIMM Study Group. *Circulation*. 1991; 84:V162-V167
- 119 Ouyyumi AA, Panza JA, Diodati JG, Lakatos E, Epstein SE. Circadian variation in ischemic threshold: a mechanism underlying the circadian variation in ischemic events. *Circulation*. 1992;86:22-28
- 120 Kestin AS, Ellis PA, Bernard MR, Errichetti A, Rosner BA, Michelson AD. Effect of strenuous exercise on platelet activation state and reactivity. *Circulation*. 1993;81:1502-1511
- 121 Yusuf S, Peto J, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985;27:335-371
- 122 Willich SN, Pohjola-Sintonen S, Bhatia SJS, et al: Suppression of silent ischemia by metoprolol without alteration of morning increase of platelet aggregability in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*. 1989; 79:557-565
- 123 Loaldi P, Polese A, Montorsi P, De Cesae N, Fabbicocchi F, Ravagnani P, Guazzi MD. Comparison of nifedipine, propranolol and isosorbide dinitrate on angiographic progression and regression of coronary arterial narrowings in angina pectoris. *Am J. Cardiol*.1989;64:433-439

-
- 124 Hjerdahl P, Larsson PT, Wallen NH. Effects of stress and beta blockade on platelet function. *Circulation*. 1991;84 (suppl VI):VI-44-VI-61
- 125 Wright RA, Perrie AM, Stenhouse F, Alberti KGMM, Riemersma RA, MacGregor IR, Bon NA. The long-term effects of metoprolol and epanolol on tissue-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor 1 in patients with ischaemic heart disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 1994;46:279-282
- 126 Heintzen MP, Strauer BE. Peripheral vascular effects on beta blockers. *Eur Heart J*. 1994;15(suppl C):2-7.
- 127 Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension: *N Eng J Med*. 1991; 324:1098-1104
- 128 Meade TW, Cooper JA, Peart WS. Plasma renin activity and ischemic heart disease. *N Eng J Med*. 1993; 329:616-619
- 129 Cambien F, Poirier O, Lecerp L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Bard JM, Bara L, Ricard S. deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature*. 1992;359:641-644
- 130 Kaski JC, Rosano G, Gavrielides S, Chen L. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on exercise-induced angina and ST segment depression in patients with microvascular angina. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 23:652-657
- 131 Ridker PM, Gaboury CL, Conlin PR, Seely EW, Williams GH, Baughan DE. Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II: evidence of a potential interaction between the renin-angiotensin system and fibrinolytic function. *Circulation*. 1993;87:1969-1973
- 132 Malik KU, Nasjsletti MD. Facilitation of adrenergic transmission by locally generated angiotensin II in rat mesenteric arteries. *Circ Res*. 1976;38:26-30
- 133 Rader DJ, Hoeg JM, Brewer HB Jr. quantitation of plasma apolipoproteins in primary and secondary prevention of coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1994;120:1012-1025
- 134 Hunt BJ. The relation between abnormal hemostatic function and the progression of coronary disease. *Curr Opin Cardiol*. 1990; 5:758-765
- 135 Badimon JJ, Badimon L, Turitto VT, Fuster V. Platelet deposition at high shear rates is enhanced by high plasma cholesterol levels: in vivo study in the rabbit model. *Arterio Thromb*. 1991;11:395-402
- 136 Boers GHJ, Smals AGH, Trijbels FJM, Fowler B, Bakkeren JA, Schoonderwaldt HC, Kleijer WJ, Kloppenborg PW. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. *N Engl J Med*. 1985;33:709-715
- 137 The Diabetes Control and Complications Trial Research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-986
- 138 Jacoby RM, Nesto RW. Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology clinical course and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:736-744
- 139 Reichard P, Nilsson B-Y, Rosenqvist U. The effect of long term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:304-309
- 140 Brown BG, Gallery CA, Badger RS, et al. Incomplete lysis of thrombus in the modern underlying atherosclerotic lesion during intracoronary infusion of streptokinase for acute myocardial infarction: quantitative angiographic observations. *Circulation*. 1986;73:653-661

-
- 141 Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al: Haemostatic function and ischaemic heart disease: Principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet*. 1986 ;II:533-537
- 142 Trip MD, Manger Cats V, van Capelle FJL, et al: Platelet hiperreactivity and prognosis in survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1990;322:1549-1554
- 143 Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987;258:1183-1186
- 144 Allen RA, Kluft C, Brommer EJP: Effect of chronic smoking on fibrinolysis. *Arteriosclerosis*. 1985;5:443-450
- 145 The Steering Committee of the Physicians'Health Study Research Group: Final report of aspirin component of the ongoing Physicians'Health Study. *N Engl J Med*. 1989;321:129-135
- 146 Andreotti F, MJ, Hackett DR: Major circadian fluctuations in fibrinolytic factores and possible relevance to time of onset of myocardial infarction, sudden cardiac death and stroke. *Am J Cardiol*. 1988;62:635-637
- 147 Tofler GH, Miller JE, Stone PH, et al: Modifiers of timing and possible triggers of acute myocardial infarction in the TIMI II population. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1049-1055
- 148 Levine SP, Towell BL, Suarez AM, et al: Platelet activation and secretion associated with emotional stress. *Circulation*. 1985;71:1129-1134) (60 Mehta J, Mehta P, Horalek C: The significance of platelet-vessel wall prostaglandin equilibrium during exercise-induced stress. *Am Heart J*. 1983;105:895-900
- 149 Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al: Haemostatic function and ischaemic heart disease: Principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet*. 1986 ;II:533-537
- 150 Ernest E, , Resch KL: Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med*. 1993;118:956-963
- 151 Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, et al, for the ECAT Angina Pectoris Study: Hemostatic factores and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med*. 1995;332:635-641
- 152 Fuller JH, Keen H, Jarrett RJ, et al: Hemostatic variables associated with diabetes and its complications. *BMJ*. 1979;2:964-966
- 153 Folsom AR, Conlan MG, CE, et al, for the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators: Relation between hemostatic variables and cardiovascular endpoints in middle-aged adults. *Ann Epidemiol*. 1992;2:481-494
- 154 Kannel WB, D'agostino RB, Belanger AJ: Fibrinogen, cigarette smoking, and the risk of cardiovascular disease: Insights from the Framingham study. *Am Heart J*. 1987;113:1006-1010
- 155 Gebara OCE, Mittleman MA, Sutherland P, et al: Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 1995;91:1952-1958
- 156 Moller L, Kirstensen TS: Plasma fibrinogen and ischemic heart disease risk factores. *Arterioscler Thromb*. 1991;11:344-350
- 157 Krobot K, hense HW, Cremer P, et al: Determinants of plasma fibrinogen: Relation to body weih, waist-to-hip ratio, smoking, alcohol, age, and sex. Results from the second MONICA Augsburg survey 1989-1990. *Arterioscler Thromb*. 1992;12:780-788

-
- 158 Cortellaro M, Boschetti C, Cofrancesco E, et al, Plat Study Group: The PLAT Study: hemostatic function in relation to atherothrombotic ischemic events in vascular disease patients. Principal results. *Arterioscler Thromb.* 1992;12:1063-1070
- 159 Hamsten A, Wiman B, de Faire U, et al: Increased plasma levels of rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1985;313:1557-1563
- 160 Gram J, Jespersen J: A selective depression of tissue plasminogen activator (tPA) in euglobulin, characterizes a risk group among survivors of myocardial infarction. *Thromb Haemost.* 1987;57:137-139
- 161 Munkvad S, Gram J, Jespersen J: A depression of active tissue plasminogen activator in plasma characterizes patients with unstable angina pectoris who develop myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1990;11:525-528
- 162 Jansson JH, Nilsson TK, Olofsson BO: Tissue plasminogen activator and other risk factors of cardiovascular disease in patients with severe angina pectoris. *Eur Heart J.* 1991;12:157-161
- 163 Huber K, Rosc D, Resch I, et al: Circadian fluctuations of plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma of patients with unstable coronary artery disease and acute myocardial infarction. *Thromb Haemost.* 1988;60:372-376
- 164 Allen RA, Kluft C, Brommer EJP: Effect of chronic smoking on fibrinolysis. *Arteriosclerosis.* 1985;5:443-450
- 165 Auwerx J, Bouillon R, Collen D, et al: Tissue-type plasminogen activator antigen and plasminogen activator inhibitor in diabetes mellitus. *Arteriosclerosis.* 1998;8:68-72
- 166 Juhan-Vague I, Roul C, Alessi MC, et al: Increased plasminogen activator inhibitor activity in non-insulin dependent diabetic patients: Relationship with plasma insulin. *Thromb Haemost.* 1989;61:370-373;
- 167 Landin K, Stigendal L, Eriksson E, et al: Abdominal obesity is associated with an impaired fibrinolytic activity and elevated plasminogen activator inhibitor-1. *Metabolism.* 1990;39:1044-1048
- 168 Mehta J, Mehta P, Lawson D, et al: Plasma tissue plasminogen activator inhibitor levels in coronary artery disease: correlation with age and serum triglyceride concentrations. *J Am Coll Cardiol.* 1987; 9:263-268
- 169 Davies MJ: A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation* 82 (suppl II):II-38-II-46, 1990
- 170 Fernandez-Ortiz A, Badimon J, Falk E, et al: Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: Implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 23:1562-1569, 1994
- 171 Prins MH, Hirsh J: A critical review of the relationship between impaired fibrinolysis and myocardial infarction. *Am Heart J* 122:545-551, 1991
- 172 Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, et al: Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS): Cass Participating Investigators and Staff. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:1141-1154
- 173 Bisset JK, Ngo WL, Wyeth RP, et al and the POSCH Group: Angiographic progression to total coronary occlusion in hyperlipidemic patients after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1990; 66:1293-1297

- 174 Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction, and/or to sudden death: autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation*. 1985;71:699-708
- 175 Sones FM, Shirey EK. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis*. 1962;31:735-738
- 176 Popma JJ, Bashore TD. Qualitative and quantitative angiography. In: Topol E, ed. *Textbook of Interventional Cardiology*. Philadelphia, Pa:WB Saunders; 1994:1052-1062
- 177 Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation*. 1995;92:2333-2342
- 178 Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunacicus K, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of various human atherosclerotic arteries. *N Eng J Med* 1987;316:1371-1375
- 179 Stiel GM, Stiel LSG, Schofer J, Donath K, Mathey DG. Impact of compensatory enlargement of atherosclerotic coronary arteries on angiographic assessment of coronary heart disease. *Circulation*. 1989;80:1603-1609
- 180 Mintz GS, Painter JA, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, Chuang YC, Bucher TA, Sokolowicz LE, Leon MB. Atherosclerosis in angiographically "normal" coronary artery reference segments: An intravascular ultrasound study with clinical correlations. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1479-1485
- 181 Rozenman Y, Sapznikov D, Mosseri M, Gilon D, Lotan C, Nassar H, Weiss T, Hasin Y, Gotsman M. long-term angiographic follow-up of coronary balloon angioplasty in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 1997;6:1420-1425
- 182 Hausmann D et al. Angiographically silent atherosclerosis detected by intravascular ultrasound in patients with familial hipercholesterolemia and familial combined hiperlipidemia: Correlation with high density lipoproteins. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1562-1570
- 183 Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Chuang YC, DeFalco RA, Leon MB. Limitations of angiography in the assessment of plaque distribution in coronary artery disease. A systematic study of target lesion eccentricity in 1446 lesions. *Circulation*. 1996;93:924-931
- 184 The principal Investigators of CASS and their Associates. The National Heart, Lung and Blood Institute Coronary Artery Surgery Study (CASS). *Circulation* 1981;63 (suppl I):I-1 - I-81)
- 185 Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Mosen CE, Leavy J, Weiss M, Borrico S, Gorlin R, Fuster V. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12:56-62
- 186 Chen L, Chester MR, Crook R, Kaski JC. Differential progression of complex culprit stenosis in patients with stable and unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:597-603
- 187 Ambrose JA, Winters SL, Stern A, eng A, Teichholz LE, Gorlin R, Fuster V. Angiographic morphology and pathogenesis os unstable angia pectoris. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:609-616
- 188 Freeman MR, Williams AC, Chrisholm RJ, Armstrong PW. Intracoronary thrombus and complex morfology in unstable angina. Relation to timing to angiography and in hospital cardiac events. *Circulation* 1989;80:17-23
- 189 Ellis S, Alderman EC, Wright A, Bourassa M, Fisher L. Morphology of left anterior descending coronary territory lesions as a predictor of anterior myocardial infarction: a CASS registry study. *Am J Cardiol* 1991;68:78B-84B

-
- 190 Bär FW, Raynaud P, Renkin JP, Vermeer F, de Zwaan C, Wellens HJJ. Coronary angiographic findings do not predict clinical outcome in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1453-1459
- 191 The TIMI III A investigators. Early effects of tissue-type plasminogen activator added to conventional therapy on the culprit coronary lesion in patients presenting with ischemic cardiac pain at rest. Result of the Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI III A) Trial. *Circulation* 1993;87:38-52
- 192 Dangas G, Mehran R, Wallenstein S, Courcoutsakis NA, Kakarala V, Hollywood J, Ambrose JA. Correlation of angiographic morphology and clinical presentation in unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:519-525
- 193 Feyter P, Okazy Y, Baptista J, Escaned J, Di Mario C, Jaegere P, Serruys P, Roelandt J. Ischemia-related lesion characteristics in patients with stable or unstable angina. A study with intracoronary angioscopy and ultrasound. *Circulation*. 1995;92:1408-1413
- 194 Chen L, Chester MR, Redwood S, Huang J, Leatham E, Kaski JC. Angiographic stenosis progression and coronary events in patients with " stabilized" unstable angina. *Circulation*. 1995;91:2319-2324
- 195 Thieme T, wernecke KD, Meier R, Brandenstein E, Habedank D, Hinz A, Felix SB, Braumann G, Kleber FX. Angioscopic evaluation of atherosclerotic plaques: Validation by histomorphologic analysis and association with stable and unstable coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1-6
- 196 Tobis JM, Mallery J, Mahom D, Lehmann K, zalesky P, Griffith J, Gessert J, Moriuchi M, McRae M, Dwyer ML. Intravascular ultrasound imaging of human coronary arteries in vivo. Analysis of tissue characterizations with comparison to in vitro histological specimens. *Circulation* 1991;83:913-926
- 197 Hodgson J, Reddy KG, Suneja R, Nair RN, Lesnefsky EJ, Sheean HM. Intracoronary ultrasound imaging: Correlation of plaque morphology with angiography, clinical syndrome and procedural results in patients undergoing coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:35-44

III. ANGINA INSTÁVEL

Introdução

Definição

Classificação

Fisiopatologia

Apresentação clínica

Diagnóstico e marcadores de prognóstico

Estratificação do risco e orientação terapêutica

Tratamento médico geral

Tratamento conservador vs terapêutica invasiva

III. ANGINA INSTÁVEL

INTRODUÇÃO

A angina instável é um síndrome clínico de elevada prevalência, que representa uma fase crítica da doença cardíaca isquémica, e está associada a um elevado risco de enfarte do miocárdio ou morte subsequente ^{1,2}. A sua definição e caracterização têm sofrido ao longo dos anos variadíssimas modificações. Designações de carácter descritivo, como *angina em crescendo*, até outras de natureza prognóstica, como *angina pré-enfarte*, serviram para denominar esta entidade nosológica, que viria a ser designada na sua forma definitiva em 1971 por Fowler ³. A dificuldade na definição prendia-se em parte com a falta de conhecimento concreto das condições fisiopatológicas que a caracterizavam, e que se situavam aparentemente entre as de duas outras com alguma similaridade, e de caracterização mais clara, que eram a angina de esforço, e o enfarte do miocárdio. O esclarecimento desta situação só viria a acontecer nas décadas de 80 e 90 com o conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos a ela associados, para o que contribuíram de forma indiscutível os estudos patológicos, o uso agressivo da angiografia coronária ^{4,5}, a angioscopia ⁶, o eco intracoronário ^{7,8}, e a possibilidade de avaliação laboratorial do grau de activação dos componentes envolvidos na coagulação e agregação plaquetária.

Classicamente é descrita como uma doença heterogénea, estando associada a um largo espectro de manifestações clínicas (de angina estável a enfarte do miocárdio), de processos fisiopatológicos (de vasoespasma coronário a formação de trombo), e de extensão da doença coronária (de ausência de doença coronária significativa até doença severa de 3 vasos).

Nos últimos anos o número de doentes hospitalizados com o diagnóstico de angina instável tem vindo progressivamente a aumentar, o que traduz uma

mais cuidadosa caracterização desta forma de apresentação clínica da doença coronária, e melhor percepção da gravidade a ela associada. De facto é hoje reconhecido que a angina instável evolui para enfarte do miocárdio em 15% dos casos, que se associa a uma mortalidade de 10% no primeiro ano após o diagnóstico, e que 57% dos doentes com esta forma clínica são submetidos a revascularização coronária no primeiro ano após o diagnóstico ⁹.

O seu carácter repetitivo, com recorrência da sintomatologia, justifica o facto de nos Estados Unidos da América, a angina instável ser responsável pelo internamento de 750.000 doentes por ano, o que corresponde a metade dos doentes admitidos nas unidades de cuidados intensivos coronários ¹⁰.

DEFINIÇÃO

A angina instável tem segundo os *guideline* sobre o seu diagnóstico e tratamento, publicados em 1994 pelo " Agency for Health Care Policy and Research and The National Heart and Blood Institute" norte-americano, três formas distintas de apresentação:

Angina de repouso, angina de novo e angina em crescendo. A angina pós-enfarte, a angina de Prinzmetal, e o enfarte sem ondas Q são também incluídas no espectro da angina instável.

A caracterização do perfil clínico do doente com angina instável é complexo e dificilmente sistematizável, uma vez que as mesmas manifestações clínicas podem surgir num grupo muito heterogêneo. Os doentes podem ter compromisso de um ou mais vasos ou mesmo não apresentarem evidência angiográfica de lesões coronárias, ter ou não antecedentes de enfarte do miocárdio ou de revascularização miocárdica por cirurgia ou angioplastia, ter sintomas apenas na ausência de terapêutica farmacológica ou apresentarem manifestações clínicas exuberantes apesar de uma intensa terapêutica anti-anginosa.

CLASSIFICAÇÃO

Tendo em conta esta enorme variabilidade de características, pareceu importante desenvolver uma classificação que contemplasse a diversidade, e associasse condições comuns, como a forma de apresentação clínica, ¹¹, as circunstâncias de aparecimento, a sua gravidade, e as possíveis relações de causalidade com condições extracoronárias ¹².

A classificação de Braunwald ¹² foi a que desde o início da década de 90 reuniu maior consenso, e passou a ser mais frequentemente utilizada.

Classificação de Braunwald (Quadro I) ¹²

Classe I	Angina de início recente (menos de 2 meses), severa, ou acelerada
Classe II	Angina de repouso. Subaguda (há mais de 48h)
Classe III	Angina de repouso. Aguda (há menos de 48 horas)
Classe A	Angina secundária
Classe B	Angina primária
Classe C	Angina pós-enfarte (nas 2 semanas após enfarte)
1	Sem tratamento
2	Terapêutica <i>standard</i>
3	Terapêutica máxima

Esta classificação considera o terreno clínico e fisiopatológico, e a severidade das manifestações. As três condições clínicas são (A) a presença de uma condição extracoronária que desencadeia ou agrava a isquemia miocárdica, (B) a angina primária sem factores extracoronários que determinem o desenvolvimento de isquemia miocárdica, e (C) a angina instável que surge nas primeiras 2 semanas após enfarte do miocárdio. A intensidade da angina é classificada da seguinte forma: A classe I corresponde ao aparecimento de angina severa, ou ao agravamento significativo de uma angina de esforço *preexistente*, sem dor em repouso; a classe II refere-se à angina em repouso, mas sem episódios dolorosos nas últimas 48 horas (angina arrefecida); a classe III, corresponde à angina em repouso com episódios de dor nas últimas 48 horas. Uma subclassificação caracteriza a intensidade da medicação na altura do desenvolvimento ou agravamento da sintomatologia: 1, sem medicação; 2, medicação "standard"; e 3, medicação anti-isquémica máxima.

Surgiram outras classificações, que procuraram estabelecer correlações clínicas com carácter prognóstico, que servissem de orientação para a formulação das estratégias terapêuticas mais adequadas. Disso é exemplo a classificação proposta por Rizik et al. ¹³.

Classificação de Rizik (Quadro II) ¹³

Classe IA	aceleração de angina de esforço prévia sem alterações ECG
Classe IB	aceleração de angina de esforço prévia com alterações ECG
Classe II	angina de esforço "de novo".
Classe III	angina de repouso "de novo".
Classe IV	angina de repouso prolongada, com alterações do ECG

Estes autores definiram quatro classes: A classe I, subdividida em A e B de acordo com a presença ou ausência de alterações electrocardiográficas, refere-se ao agravamento da sintomatologia de angina de esforço prévia; a classe II à angina de novo, mas sem episódios em repouso; a classe III à angina de novo, mas com episódios em repouso, e a classe IV, à angina de repouso prolongada associada a alterações electrocardiográficas (quadro).

Constataram que os doentes nas classes mais avançadas apresentavam mais frequentemente doença multivascular, maior probabilidade de evolução para enfarte do miocárdio, angina intratável, ou morte de causa cardíaca. Concluíram também que os doentes da classe IA não necessitavam de hospitalização, uma vez que a probabilidade de desenvolverem aquelas complicações era muito baixa, que os doentes das classes IB e II apresentavam prognóstico semelhante, e que os doentes em classe III e IV beneficiavam da realização precoce do cateterismo cardíaco, e de estratégia terapêutica mais agressiva, uma vez que a percentagem das complicações referidas era muito elevada ¹³.

Gazes et al. ¹¹ propuseram uma classificação de carácter clínico, que divide a angina instável em primária e secundária. A primária, é classificada de acordo com a forma de apresentação clínica em *de novo*, *em crescendo*, ou *em repouso*; e relativamente às condições em que se desenvolve, em *angina pós-enfarte*, *angina pós-angioplastia*, *angina pós-cirurgia de revascularização miocárdica*, e *angina de Prinzmetal*. A angina instável secundária refere-se à associada às condições extracoronárias.

O contributo de factores extracoronários para o desenvolvimento ou agravamento da angina instável não deve nunca ser esquecido ou desvalorizado. Condições que impliquem um aumento do consumo de oxigénio pelo miocárdio podem determinar um agravamento da angina, normalmente na presença de doença coronária, mas também na sua ausência. Os maiores determinantes do consumo de oxigénio pelo miocárdio, são a frequência cardíaca, o estado inotrópico das fibras miocárdicas, e as condições de preenchimento ventricular esquerdo. Situações associadas ao aumento da frequência cardíaca como a anemia, a tiriotoxicose, a hipertermia, e as taquiarritmias; condições associadas ao estado inotrópico dependente da

estimulação catecolamínica; o aumento do *afterload* provocado por uma estenose aórtica, ou pela hipertensão arterial, e o aumento do *preload* condicionado pela insuficiência cardíaca congestiva, ou pela dilatação ventricular esquerda, podem estar associados ao desenvolvimento de um quadro de angina instável. Outras condições que influenciem a libertação do oxigénio para os tecidos, ou aumentem a viscosidade sanguínea, podem também contribuir para o aparecimento dessas mesmas manifestações.

Surgiram muitas outras propostas relativamente à classificação da angina instável. No entanto, por não apresentarem propriedades que permitissem a desejada caracterização sistemática, não viriam a assumir relevância clínica. A classificação de Braunwald continua a ser aquela que é utilizada como a linguagem comum relativamente à angina instável.

FISIOPATOLOGIA

É actualmente mais clara a sucessão de acontecimentos, que após a rotura, ou apenas fissuração, da placa aterosclerótica, leva à formação de um trombo coronário mais ou menos obstrutivo. As manifestações clínicas e a forma de apresentação do síndrome, dependerão do grau de obstrução do lúmen arterial, do território miocárdico envolvido, do tempo de isquemia, e da maior ou menor riqueza de circulação colateral que é assegurada ao território envolvido ^{14,15}. O crescimento e regressão deste trombo intracoronário pode explicar em parte as características clínicas deste síndrome, incluindo a sua intermitência, curso imprevisível, e resposta à terapêutica.

No entanto a rotura da placa nem sempre é acompanhada de trombose significativa do lúmen arterial ou de desenvolvimento de um síndrome clínico agudo, como foi demonstrado num estudo realizado por Davies ¹⁶.

A magnitude da resposta trombótica à rotura da placa depende da capacidade trombogénica do material da placa exposto, ¹⁷, das condições de fluxo determinadas pela morfologia e severidade da estenose ^{14,15} e das condições sistémicas trombóticas/trombolíticas na altura da rotura da placa ^{15,18,19}.

Na sequência da rotura, a hemorragia para a placa e a trombose, podem provocar alterações significativas no fluxo coronário, condicionando de acordo com o grau de obstrução modificações na sintomatologia. A vasoconstrição, determinada pela libertação de substâncias vasoactivas das plaquetas (como o tromboxano e a serotonina), e pela perda da capacidade de relaxamento arterial condicionado pela disfunção endotelial, com diminuição do factor relaxante derivado do endotélio (EDRF) ²⁰, contribui de forma indiscutível para as alterações que condicionam as modificações instantâneas de fluxo coronário. Com a redução severa do fluxo causado por estes mecanismos, os agregados plaquetares podem aumentar, e um trombo oclusivo composto por plaquetas, glóbulos brancos e eritrócitos, envolvidos numa malha de fibrina, pode formar-se. Quando o período de agregação plaquetária e vasoconstrição dinâmica no local de lesão endotelial e estenose coronária é breve, ocorrerá angina instável ou enfarte do miocárdio sem ondas Q; se essas condições se mantiverem por várias horas, resultará o desenvolvimento de um enfarte do miocárdio transmural.

Existe no entanto a possibilidade de o processo referido ser interrompido, e a seguir à fissuração existir uma cicatrização transitória que determine a interrupção dos acontecimentos referidos. De facto, foi encontrado um padrão histológico típico, nas placas de doentes da classe IIB de Braunwald, caracterizado por um padrão de proliferação de células musculares lisas ²¹, e que ao ser responsável pela rotura episódica da placa e subsequente

cicatrização, condiciona a forma de apresentação clínica deste subgrupo de doentes com angina instável.

A forma de apresentação clínica está ainda dependente da importância da circulação colateral ^{14,15}, havendo múltiplas situações de oclusão silenciosa de uma artéria coronária sem desenvolvimento de enfarte do miocárdio, ou de manifestações clínicas exuberantes ^{22,23}.

Por outro lado, e como foi já referido, as lesões responsáveis pelo desenvolvimento dos síndromes isquémicos agudos são normalmente ligeira a moderadamente estenóticas, o que sugere que a rotura da placa com trombo sobreposto, e não a severidade da lesão, é a principal determinante na oclusão aguda.

Vemos assim que a variabilidade da apresentação clínica tem um fundamento fisiopatológico claro, e que é desta complexa inter-relação de acontecimentos que vão resultar as condições que a cada momento serão responsáveis pelo modo de apresentação das diversas formas da angina instável, em termos de expressão do perfil temporal e da gravidade das manifestações clínicas.

Se as condições que se seguem à rotura da placa vão sendo já mais conhecidas, e por isso passíveis de uma mais adequada intervenção, os mecanismos associados às condições que levam ao seu desenvolvimento e rotura são ainda em parte um mistério. O reconhecimento da existência de "novos" factores de risco, como os associados à disfunção endotelial e ao desencadeamento de um estado trombogénico, a percepção da existência de um estado inflamatório e a possibilidade de agentes infecciosos contribuírem para este mecanismo fisiopatológico, ilustram o espectro multifactorial de que reveste este processo, e anunciam a possibilidade de uma mais completa intervenção que vise modificar a evolução natural deste síndrome.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

O termo angina instável refere-se às situações em que existe um acréscimo da frequência, duração ou severidade dos episódios anginosos. Aparece tipicamente durante o repouso e mais frequentemente no período noturno. Os episódios podem ter duração muito variável, determinando, os mais longos, problemas de diagnóstico diferencial com o enfarte agudo do miocárdio. Na angina instável, os episódios dolorosos desenvolvem-se caracteristicamente de forma flutuante, com períodos de relativa acalmia intercalados com outros de maior intensidade dolorosa, o que os distingue da apresentação clínica da dor relacionada com o enfarte do miocárdio, que é habitualmente mantida e de intensidade crescente. A idade avançada, o tabagismo e a insuficiência renal, foram recentemente definidos como parâmetros que, perante a apresentação de um síndrome isquémico agudo, se associam mais frequentemente ao enfarte do miocárdio, enquanto que a hipertensão arterial, a terapêutica com ácido acetilsalicílico, a história pregressa de revascularização e antecedentes de outros acidentes isquémicos agudos, se associam preferencialmente à angina instável ²⁴. Mas o diagnóstico diferencial entre estas duas entidades não é apenas clínico, e só a avaliação electrocardiográfica associada à determinação dos marcadores de necrose miocárdica, permite fazer o diagnóstico definitivo.

A angina instável pode ter várias formas de apresentação, de acordo com particularidades clínicas, que por esse facto requerem algumas considerações detalhadas.

Uma dessas formas de apresentação é a **angina de novo**. Define-se como a angina com menos de dois meses de evolução, com ou sem relação com o esforço físico, e associada ou não a alterações electrocardiográficas.

A **angina em crescendo** contempla as situações em que se regista agravamento da sintomatologia, relativamente a um quadro de angina estável prévio. Os doentes passam das classes I ou II da Classificação de angina da Sociedade Cardiovascular Canadiana ²⁵ para a classe III, mas sem episódios de dor em repouso.

A **angina pós-enfarte** refere-se ao reaparecimento de dor torácica entre as 24 horas e os trinta dias após enfarte agudo do miocárdio ²⁶. Ocorre em cerca de 20% dos doentes, tendo diminuído ligeiramente de incidência com a utilização da trombólise ²⁷; é mais frequente nos doentes com mais de 70 anos, no sexo feminino ²⁸, quando existe doença multivaso, na presença de enfarte sem ondas Q, e quando há história de angina previamente ao desenvolvimento

do enfarte do miocárdio ²⁹. A tradução electrocardiográfica da isquemia associada à dor, que apresenta valor prognóstico relativamente à evolução clínica ³⁰, pode ocorrer na área de enfarte ou à distância, correspondendo normalmente a primeira situação à existência de miocárdio viável e presença de isquemia residual dependentes de estenose crítica da artéria responsável pelo enfarte, e a segunda, à presença de doença coronária multivaso ²⁹.

A **angina pós-cirurgia** de revascularização miocárdica é uma entidade bem definida, com implicações clínicas particulares. Representa cerca de 20% dos doentes internados por angina instável ³¹ e, embora apresente um curso clínico semelhante às outras formas de apresentação da angina instável na fase hospitalar, está associada a muito maior taxa de recorrência dos sintomas a curto e médio prazo. Por outro lado, os doentes são piores candidatos a novos gestos de revascularização miocárdica, o que vai limitar as hipóteses de intervenção terapêutica e condicionar negativamente o prognóstico.

A **angina pós-angioplastia** coronária é outra entidade clínica, e outra forma de apresentação da doença cardíaca isquémica, que tem vindo a aumentar nos últimos anos, fruto da enorme expressão da angioplastia coronária como forma de revascularização miocárdica. Reflete a presença de reestenose, que por estar associada a um processo fisiopatológico diferente do relativo à evolução da placa aterosclerótica, raramente determina a progressão para enfarte do miocárdio. De facto, não existe uma placa instável nem a presença de trombo, mas sim proliferação das células musculares lisas, e "recoil" arterial determinado pelas características elásticas da artéria coronária, que evoluindo de forma mais ou menos lenta vão condicionar o reaparecimento da isquemia. Este processo acontece nos seis primeiros meses após intervenção, em percentagens que variam entre os 20 e os 70%, de acordo com variáveis anatómicas e clínicas e com as técnicas utilizadas. O reaparecimento de angina após os seis meses, normalmente corresponde à evolução da doença aterosclerótica e não à reestenose da lesão dilatada ³².

Por definição, manifestações menos típicas podem constituir a forma de apresentação deste síndrome, pelo que o diagnóstico requer um julgamento clínico discriminativo para integrar os elementos de natureza clínica e laboratorial, orientado pela probabilidade de existência de doença coronária, e a natureza isquémica da dor torácica.

DIAGNÓSTICO E MARCADORES DE PROGNÓSTICO

O diagnóstico de angina instável é primariamente clínico, baseado na história e no exame objectivo, e apoiado no electrocardiograma de 12 derivações.

Dados clínicos

Nos doentes com sintomas sugestivos de angina instável, há dois componentes que exigem avaliação sistematizada: a determinação da probabilidade de existência de doença coronária associada às manifestações clínicas; e a avaliação do risco de uma evolução complicada.

Foram identificados critérios, que, perante um doente com sintomas sugestivos de angina instável, fazem prever a probabilidade da existência de doença coronária significativa. Braunwald et al.³³ definiram que os doentes com história conhecida de doença coronária; os homens com mais de 60 anos e as mulheres com mais de 70 e antecedentes de angina; os doentes que apresentam alterações hemodinâmicas ou electrocardiográficas associadas à dor; os que apresentam angina variante; os que apresentam alterações electrocardiográficas do segmento ST e da onda T (supra ou infradesnívelamento de ST maior ou igual a 1 milímetro; inversão da onda T em múltiplas derivações precordiais), têm uma elevada probabilidade de ter doença coronária. Os doentes que não têm nenhum dos critérios referidos, e apresentam angina comprovada (homens com menos de 60 anos, e mulheres com menos de 70), ou angina provável (homens com mais de 60 anos, e mulheres com mais de 70); os diabéticos com dor torácica provavelmente não associada a angina, e os não diabéticos com dois ou mais factores de risco coronário; os doentes com doença vascular extracoronária; os que apresentam alterações electrocardiográficas caracterizadas por depressão do segmento ST de 0.5 a 1 mm, ou pela inversão da onda T superior ou igual a 1 mm nas derivações com onda R dominante, têm uma probabilidade intermédia de ter doença coronária. Os doentes que não têm nenhum dos critérios referidos, e que tenham dor torácica provavelmente não anginosa; apresentam apenas um factor de risco que não a diabetes; e que têm a onda T aplanada ou invertida com menos de 1 mm nas derivações em que a onda R é dominante, ou electrocardiograma normal, têm uma baixa probabilidade de apresentar doença coronária significativa.

O curso imprevisível, e a elevada probabilidade de desenvolvimento de complicações cardíacas graves como o enfarte do miocárdio e a morte de origem cardíaca, conferem à angina instável, no seu todo, um prognóstico sombrio. Mas, a variabilidade do curso clínico alerta para a possibilidade de existência de condições que possam afectar o curso e evolução deste síndrome. A identificação de variáveis clínicas e laboratoriais associadas a critérios de gravidade, permite definir subgrupos de prognóstico diverso, que poderão eventualmente beneficiar de estratégias de orientação, diagnóstica e terapêutica, diferentes.

O conhecimento das complicações associadas à angina instável durante uma fase em que a intervenção farmacológica era extraordinariamente limitada, permitiu-nos conhecer o curso natural da doença, assumir a sua gravidade, e o seu indiscutível carácter evolutivo. Alguns dos mais antigos estudos publicados, referem taxas de enfarte, entre as 6 semanas e os 3 meses, de 20 a 40%, e percentagens de mortalidade, variando entre os 1 e os 60% ^{34,35}. O conhecimento progressivo dos mecanismos fisiopatológicos nela envolvidos, veio permitir uma mais adequada orientação terapêutica, e condicionar diminuição muito significativa das complicações que determinam o espectro sombrio deste síndrome. O risco de enfarte não fatal e morte ao primeiro ano, pode agora ser estimado, variando respectivamente entre os 3% e 17%, e os 5% e 10 % ³⁶⁻⁴⁰.

A constatação da existência de valores que se afastam de forma indiscutível dos apresentados, quando são avaliados subgrupos de doentes, permite identificar critérios de gravidade, que devem ser adequadamente valorizados.

A idade superior a 60 anos, o sexo feminino, a dor prolongada em repouso, a sua persistente após admissão, a recorrência de angina nas primeiras 48 horas após o internamento, ou a identificação de isquemia silenciosa no mesmo período, o desenvolvimento de manifestações clínicas associadas à congestão pulmonar, ao desenvolvimento de insuficiência mitral, e ao compromisso hemodinâmico, foram identificados como factores clínicos da angina instável, associados a pior prognóstico ^{37, 41 - 49}.

A classificação de Braunwald, criada para uma correcta caracterização da apresentação da angina instável, e ordenada por classes de acordo com critérios clínicos, foi identificada como apropriada para a estratificação do risco no primeiro ano após o diagnóstico de angina instável, estando as classes mais avançadas associadas a maior taxa de eventos cardíacos. Não foi no entanto encontrada essa diferença nos anos subsequentes, em que a percentagem de enfarte do miocárdio, morte ou angina refractária foi semelhante nas várias classes; só a revascularização foi mais frequente nos doentes com angina em repouso, e com angina pós enfarte ⁵⁰, o que provavelmente traduz maior incidência de doença multivaso, e a persistência de isquemia residual dependente de estenoses críticas.

Foi também possível utilizar esta classificação na definição mais pormenorizada do prognóstico associado às várias classes no seguimento clínico a seis meses, constatando-se que recorrência de dor torácica era muito mais frequente na classe III, mas independente da situação clínica em que se apresentava (classes B ou C); que pelo contrário a sobrevida e a sobrevida livre de enfarte aos seis meses era independente da severidade da

apresentação clínica (classes I, II ou III), mas significativamente diferente nas classes B e C; e que a sobrevida livre de enfarte sem necessidade de intervenção era melhor na classe II, intermédia na classe I, e pior na classe III⁵¹.

Por análise multivariável definiram-se como factores independentes de mau prognóstico, associados a morte, a idade avançada, o sexo masculino, a hipertensão arterial, a classe C, e a terapêutica intravenosa máxima; a idade avançada e a classe C foram identificadas como marcadores para sobrevida livre de enfarte; o sexo masculino, a classe III, a classe C, as alterações electrocardiográficas e a terapêutica máxima, como marcadores de sobrevida livre de enfarte sem intervenção⁵¹.

O diagnóstico e a avaliação prognóstica estão dependentes de outras variáveis além da apresentação clínica. Parâmetros electrocardiográficos e analíticos desempenham um papel complementar, determinando caracterização mais completa das várias formas de apresentação e evolução do síndrome.

Manifestações electrocardiográficas

O electrocardiograma associa-se à clínica para a definição do diagnóstico de angina instável, constituindo-se como elemento imprescindível na sua caracterização.

A depressão do segmento ST, que traduz a existência de isquemia sub-endocárdica, é o achado electrocardiográfico mais frequente na angina instável, ocorrendo em cerca de 30% dos doentes. A inversão da onda T, assume o mesmo significado clínico da depressão de ST, aparecendo em 20% dos doentes. O supradesnivelamento do segmento ST é a apresentação mais rara, ocorrendo em cerca de 4% dos doentes, e corresponde ao desenvolvimento da angina de Prinzmetal, ou oclusão transitória de uma artéria epicárdica *major*, com isquemia transmural⁵². A distribuição das manifestações electrocardiográficas observadas nos 12.142 doentes incluídos no estudo GUSTO-IIb⁵³, foi só em parte sobreponível aos dados anteriormente apresentados. O infradesnivelamento do ST e inversão da onda T, apareceram em percentagens semelhantes, mas foi encontrada uma elevada percentagem de doentes com supradesnivelamento do ST (28%). Este facto poderá ter a ver com os critérios de inclusão no estudo, que definiam a necessidade da existência de angina em repouso nas 12 horas que antecederiam a admissão, confirmada por alterações electrocardiográficas de tipo isquémico.

Ondas T altas, ou a pseudonormalização de ondas T inicialmente invertidas, traduzem a existência de isquemia transmural, podendo aparecer na angina de Prinzmetal ou na fase inicial do enfarte do miocárdio.

Há alguns padrões electrocardiográficos úteis no diagnóstico de lesões coronárias específicas. As ondas T francamente negativas em todas as derivações precordiais, associadas a segmento ST isoeléctrico ou ligeiramente supradesnivelado em V2 e V3, ou infradesnivelado em V4 e V5, traduzem a presença de estenose crítica da artéria descendente anterior proximal; a depressão do segmento ST nas derivações inferiores, associadas a dor *persistente* pode corresponder a presença de um enfarte posterior,

frequentemente associado à trombose e oclusão da artéria coronária direita ou da artéria circunflexa.

Mas mais do que a capacidade de confirmação do diagnóstico e o esclarecimento possível relativo a condições anatómicas que possam estar na génese do desenvolvimento da angina instável, as alterações electrocardiográficas na altura da admissão e nas 48 horas subsequentes, podem desempenhar um papel de relevo na definição da estratégia terapêutica, tendo em conta o seu mérito na identificação dos doentes que apresentam pior prognóstico.

Vários estudos confirmaram a importância das alterações no electrocardiograma de admissão de doentes internados com o diagnóstico de angina instável. Patel et al.⁵⁴ concluíram, através da avaliação do electrocardiograma de admissão e da monitorização contínua do segmento ST, que a depressão deste está associada a uma maior taxa de complicações, nomeadamente morte, enfarte do miocárdio, recorrência de dor anginosa, e necessidade de revascularização miocárdica. Conclusões semelhantes foram também tiradas pelos investigadores envolvidos no estudo TIMI III⁵⁵, ao encontrarem um aumento da incidência de morte e enfarte do miocárdio nos doentes admitidos com o diagnóstico de angina instável e desvio do segmento ST no electrocardiograma de admissão. A análise multivariável identificou o desvio do ST de apenas 0.5 mm, como factor de risco independente de morte ou enfarte do miocárdio, ao fim do primeiro ano. Constataram também que os doentes com bloqueio completo de ramo esquerdo apresentavam risco elevado, mesmo superior ao associado às alterações do segmento ST, e que a inversão da onda T, pelo contrário, não estava associada a critérios de mau prognóstico.

Os investigadores do estudo GUSTO IIb⁵⁶ concluíram, da avaliação dos 12.142 doentes incluídos naquele estudo (Global Use of Strategies To Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes), que o risco de morte ou enfarte do miocárdio aos trinta dias era de 5,5% nos doentes com inversão da onda T, de 9,4% naqueles que apresentavam supradesnivelamento do segmento ST, de 10,5% nos que apresentavam depressão do ST; e de 12,4% nos que tinham supradesnivelamento e depressão do ST. Estes valores apresentaram significado estatístico relativamente ao risco de morte e enfarte do miocárdio, quando comparados com os correspondentes à inversão da onda T. Mas a inversão da onda T, que em todos os artigos até aqui referidos não representava factor de prognóstico desfavorável, pode estar também associada a risco elevado e ser um factor de risco independente. Holmvang et al.⁴⁹ identificaram como factores de risco independentes de morte, enfarte do miocárdio e angina refractária, por análise multivariável, a depressão do ST na altura da randomização, a inversão da onda T em 5 derivações, e o sexo feminino. Esta constatação afasta-se em parte das informações anteriores, ao associar a inversão da onda T aos marcadores electrocardiográficos de mau prognóstico. O facto de a validação deste elemento electrocardiográfico exigir a existência deste padrão em cinco derivações, o que indiscutivelmente pode estar associado a uma mais extensa área de isquemia, pode constituir a razão da discrepância de resultados em relação aos restantes estudos realizados.

Além das alterações electrocardiográficas no registo de admissão, também as que surgem durante a monitorização nas primeiras 48 horas após

internamento assumem interesse prognóstico ^{54,57}. Foi demonstrado que a existência de alterações do segmento ST, mesmo não acompanhadas de manifestações clínicas (isquemia silenciosa) se associavam a um curso clínico mais desfavorável, e que o tempo total dessas alterações durante as 24 horas se associava a risco diferente ⁵⁸.

Dados analíticos

O diagnóstico diferencial entre os síndromes isquémicas, angina instável, e enfarte sem ondas Q, reveste-se ainda de alguma complexidade. Na ausência de alterações electrocardiográficas específicas, só a determinação seriada dos níveis das enzimas cardíacas, normalmente a *creatina fosfoquinase* (CK), e a sua isoenzima MB permitia diferenciar a angina instável e o enfarte agudo do miocárdio. Com o recente desenvolvimento de imunoensaios na determinação dos níveis plasmáticos das troponinas cardíacas T e I, uma importante arma diagnóstica passou a estar disponível ⁵⁹. Estas proteínas, localizadas principalmente no filamento espesso do aparelho contráctil do miócito, mas que aparecem também em pequena quantidade no citosol, ⁶⁰ regulam as interacções cálcio-dependentes entre a actina e a miosina, de que resulta a contracção e relaxamento muscular ⁶¹. A diferença na sequência de aminoácidos, conforme correspondem ao músculo cardíaco ou esquelético, permitiu o desenvolvimento de anticorpos monoclonais contra as troponinas T e I que têm reacção cruzada muito fraca com as isoformas correspondentes do músculo esquelético. Vários estudos ^{62 - 65} demonstraram que os níveis de troponina T e I têm uma elevada sensibilidade e especificidade na detecção de lesão da célula miocárdica, associando ainda a vantagem de se projectarem numa ampla janela temporal, que vai de 3 a 4 horas até 3 semanas.

A detecção de níveis elevados destes marcadores, após determinação dos valores discriminativos de lesão miocárdica, tem sido associada à identificação de subgrupos de doentes com angina instável que apresentam curso clínico mais complicado durante a fase hospitalar e um pior prognóstico a longo prazo ^{49, 65 - 67}.

Stubbs et al. ⁶² num estudo prospectivo envolvendo 183 doentes, demonstraram que doentes com angina instável e concentrações de troponina T $\geq 0,2 \mu\text{g/l}$ 12 a 24 horas após a admissão, apresentavam, em relação a doentes com angina instável e valores normais de troponina T, uma maior taxa de mortalidade (19% vs 12%, $p=0,11$, diferença só significativa se a correcção fosse feita para revascularização), de necessidade de revascularização (35% vs 21%, $p=0,032$), de morte ou necessidade de revascularização (53% vs 33%, $p=0,004$), e de morte ou enfarte não fatal (29% vs 17%, $p=0,042$). Resultados semelhantes foram encontrados por Lindahl, e o grupo de investigadores envolvido no estudo FRISC ⁶⁸. Estes autores identificaram nesse estudo, realizado para avaliar a eficácia e segurança da heparina de baixo peso molecular nos síndromes isquémicas agudos, e que envolveu 976 doentes, que a presença de níveis elevados de troponina T se associava a um risco acrescido de desenvolvimento de morte ou enfarte do miocárdio, e que o nível

máximo da troponina T atingido nas primeiras 24 horas se associava a índices de gravidade variáveis. Os doentes que apresentaram valores de troponina T < 0,06 µg, entre 0,06 e 0,18µg, e > 0,18µg, apresentavam um risco de desenvolvimento de enfarte do miocárdio, ou de morte de causa cardíaca, de 4,3%, 10,5% e 16,1%, respectivamente, sendo definidos, de acordo com estes valores, grupos de baixo risco, risco intermédio, e alto risco. Estes autores demonstraram ainda a superioridade da troponina T em relação à CK-MB (massa) na definição do grupo de baixo risco, e evidenciaram o seu carácter independente, por análise multivariável, na definição do risco de morte e enfarte do miocárdio.

Numa análise prospectiva, Ohman et al.⁶⁹ estudaram 855 doentes do "Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIa) trial", que se apresentavam nas primeiras 12 horas do desenvolvimento de um síndrome isquémico agudo, avaliando os níveis de troponina T, de CK-MB na altura da admissão. Estes investigadores constataram que níveis elevados de troponina T (superiores a 0,1ng/ml) estavam associados a uma taxa de mortalidade aos trinta dias significativamente mais alta, quer na população total em estudo (11,8% vs 3,9%), quer em todos os subgrupos electrocardiográficos examinados, incluindo doentes com depressão do ST, supradesnívelamento do ST, inversão da onda T, e alterações electrocardiográficas que não permitem a detecção de alterações isquémicas. Na análise multivariável, a troponina T manteve valor preditivo positivo para a mortalidade a trinta dias, mesmo depois de a análise ser ajustada para a categoria electrocardiográfica, e os valores de CK-MB.

Atman et al.⁶⁵ encontraram também uma relação semelhante entre os níveis de troponina I e a taxa de mortalidade. Valores superiores ou iguais a 0,4 ng/ml associaram-se a taxas de mortalidade quase quatro vezes superiores às encontradas nos doentes com manifestações clínicas e electrocardiográficas semelhantes, mas com valores de troponina I inferiores a esse valor. Galvani et al.⁷⁰ identificaram, ainda, que além dos níveis elevados de troponina I se associarem a uma maior taxa de mortalidade e de enfarte do miocárdio aos trinta dias, se associavam também a uma probabilidade significativamente menor de ausência de eventos cardíacos *major* ao fim de um ano, quando comparados com os valores normais.

Não foi encontrada diferença de sensibilidade ou especificidade entre as duas troponinas cardíacas na definição de risco para enfarte do miocárdio e morte, em doentes com angina instável, como foi demonstrado numa meta-análise que avaliou 12 estudos com troponina T, e nove com troponina I⁷¹.

Todos estes estudos demonstram o valor das troponinas cardíacas na estratificação precoce do risco em doentes com angina instável. É muito provável que a determinação por rotina destas proteínas nos doentes admitidos com o diagnóstico de síndrome isquémico agudo, possa determinar não só a confirmação do diagnóstico, mas sobretudo, identificar aqueles que apresentam maior risco de desenvolver um evento cardíaco *major*. Falta no entanto provar que deste reconhecimento resultem estratégias terapêuticas, que possam interferir de forma positiva no prognóstico a longo prazo.

O reconhecimento da possibilidade de existência de um componente inflamatório na patogénese dos síndromes isquémicos agudos, veio alertar para a hipótese de várias proteínas de fase aguda e outros mediadores imunológicos poderem assumir interesse diagnóstico, e constituírem-se como marcadores de prognóstico.

A proteína C reactiva foi identificada como um desses marcadores. É uma proteína de fase aguda, que serve como marcador não específico da resposta inflamatória, e está elevado na angina estável, na angina instável ⁷² e no enfarte do miocárdio ⁷³. Apresenta sensibilidade elevada, mas baixa especificidade ⁷⁴. Ficou demonstrado, no entanto, que as suas concentrações médias são diferentes nas várias formas de apresentação da doença cardíaca isquémica, sendo na angina estável de $0,7 \pm 0,2$ mg/dl, e de $2,2 \pm 2,9$ mg/dl na angina instável ⁷².

Vários estudos demonstraram uma correlação entre os níveis de proteína C reactiva e o desenvolvimento de complicações cardíacas *major*, no contexto clínico da angina instável. No entanto, outros estudos não conseguiram encontrar essa correlação prognóstica.

O estudo TIMI 11A ⁷⁷, realizado para testar a eficácia da enoxaparina na angina instável e no enfarte sem ondas Q, avaliou também, no mesmo grupo de doentes, a capacidade de a proteína C reactiva isolada, ou em conjugação com a troponina T, prever a mortalidade aos 14 dias. A colheita das amostras para os dois testes foi feita simultaneamente, pelo menos seis horas após o aparecimento dos sintomas. Observou-se que a concentração da proteína C reactiva era maior nos doentes que faleceram, do que nos sobreviventes; que a probabilidade de o teste de troponina T ser positivo crescia com o aumento das concentrações de proteína C; que em doentes com teste de troponina T negativo a mortalidade era maior quando os valores de proteína C eram iguais ou superiores a 1.55 mg/dl; que a mortalidade mais elevada se associava à positividade do teste de troponina T, e a valores de proteína C iguais ou superiores a 1.55 mg/dl; que uma proteína C elevada ou um teste de troponina T positivo se associava a risco intermédio; e que a menor taxa de mortalidade estava associada a teste de troponina T negativo e valores de proteína C inferiores a 1.55 mg/dl.

Estes resultados permitiram aos autores concluir que o aumento da concentração da proteína C reactiva na altura da admissão hospitalar, em doentes com angina instável ou enfarte sem ondas Q, se correlacionava com o aumento da mortalidade aos 14 dias, mesmo quando o teste de troponina T era negativo; e que estes dois marcadores forneciam informação complementar na estratificação do risco em relação à morte de causa cardíaca.

Os trabalhos do grupo de Maseri, ^{74,76} evidenciaram resultados semelhantes, relativamente à capacidade de definição prognóstica assumida pelos valores de proteína C reactiva, quando doseados na altura da admissão dos doentes com síndromes isquémicos agudos. Verificaram também que, não só a determinação dos valores na fase aguda da apresentação da doença poderiam assumir esse papel na identificação do risco, mas que a manutenção de valores elevados daquela proteína poderia estar associada à recorrência de

instabilidade, e servir de marcador para o desenvolvimento de novos acidentes isquémicos agudos ⁷⁷.

Haverkate, e os investigadores do "ECAT Angina Pectoris Study", num estudo que envolveu 3.043 doentes, e que se destinou a investigar o papel dos factores hemostáticos na patogénese da progressão da doença coronária, identificaram, nos mais de 2.000 doentes seguidos no ambulatório, que existia uma duplicação do risco de desenvolvimento de enfarte do miocárdio ou morte de causa cardíaca nos doentes com angina estável ou instável, quando as concentrações de proteína C reactiva ultrapassavam os 3,6 mg/l ⁷⁸. Encontraram também uma correlação positiva das concentrações daquela proteína com parâmetros de natureza clínica (idade, tabagismo, índice de massa corporal, triglicerídeos, estenose coronária, história de enfarte do miocárdio e má função ventricular esquerda) e com factores hemostáticos (fibrinogénio, factor VIII c, factor de von Willebrand, e os ensaios de fibrinólise t-PA, PAI-1, ECLT e plasminogénio), que reconhecidamente se associam aos síndromes isquémicos agudos ⁷⁹.

Ficou também demonstrado, num estudo publicado em 1999 por Koenig et al. ⁸⁰, que existe forte correlação entre a proteína C reactiva e o desenvolvimento de eventos *major*, associados à doença coronária, em doentes previamente saudáveis.

Resultados semelhantes tinham já sido encontrados no "Physicians Health Study" ⁸¹.

Estes estudos dão suporte à possibilidade de associação entre os níveis de proteína C reactiva e doença cardíaca isquémica, assim como parecem conceder a este marcador um importante papel na definição do prognóstico dos doentes com síndrome isquémico agudo.

Há no entanto outros autores que, não encontrando a correlação referida, questionam as informações e conclusões apresentadas.

Curzen et al. ⁸², realizaram um estudo que envolveu 72 doentes, com o objectivo de testar a hipótese de que seria possível utilizar as concentrações de proteína C, ou das troponinas T e I, na identificação dos doentes com angina intratável que estariam em maior risco de desenvolver enfarte do miocárdio ou morte de origem cardíaca. Pretendiam também estabelecer correlação entre as concentrações de proteína C e os marcadores de prognóstico conhecidos, nomeadamente a extensão da doença coronária, o aspecto angiográfico das lesões, e as alterações electrocardiográficas típicas da angina instável. Concluíram que existia uma importante correlação entre o número de vasos lesados e as concentrações de troponina T, mas não com as de proteína C ou troponina I; que não existia qualquer correlação entre as concentrações das três proteínas doseadas com o aspecto morfológico das lesões, nomeadamente da presença de trombo intracoronário; e que a proteína C não se correlacionava com o prognóstico nem com a evolução clínica.

Outros autores ^{83,84} apresentaram resultados semelhantes, não encontrando correlação entre as concentrações de proteína C reactiva, e a evolução clínica adversa. Mas todos estes estudos se referem a pequenas séries de doentes, testes de determinação laboratorial de sensibilidade questionável ⁸⁵, e avaliação exclusiva das complicações surgidas durante a fase hospitalar. Estas limitações podem em parte explicar a discrepância com os resultados obtidos nas grandes séries, mas alertam para a falta de

reprodutibilidade deste marcador, na identificação dos parâmetros em questão.

Diferentes proteínas de fase aguda têm sido testadas como marcadores de diagnóstico e de avaliação de risco. A *proteína A soro amilóide* é também um indicador sensível de inflamação, que foi avaliada com aquela intenção. Os resultados dos estudos realizados são desanimadores, apontando para uma falta de correlação entre os níveis de SAA e o risco de desenvolvimento de um acidente coronário grave ^{76,78}.

Além dos marcadores que traduzem o compromisso isquémico da célula miocárdica (troponinas cardíacas, CK MB massa), e os que confirmam a presença de um processo inflamatório (proteína C reactiva e proteína A soro amilóide), outros marcadores comprometidos no processo etiopatogénico proposto para o desenvolvimento das manifestações instáveis da doença coronária, têm sido estudados. Desses destacam-se o fibrinogénio e o antigénio do factor de von Willebrand, como indicadores de trombogénese, e a endotelina-1, como indicador de vasoconstrição.

O fibrinogénio, identificado como factor de risco cardiovascular independente ^{86,87}, associa-se, de acordo com as suas concentrações, a maior ou menor risco de doença coronária. Foi demonstrado que os indivíduos que apresentam valores de fibrinogénio elevados têm grande probabilidade de desenvolver doença coronária. Pelo contrário, que os que apresentam valores baixos, mesmo na presença de níveis aumentados de colesterol LDL, têm baixo risco de desenvolvimento de acidente isquémico agudo ⁸⁸. Reconheceu-se também que, em doentes com angina instável, a probabilidade de evolução para enfarte do miocárdio ou morte de origem cardíaca está relacionada com os níveis plasmáticos de fibrinogénio, e que este é um marcador independente na definição do prognóstico ⁸⁹.

O grupo francês envolvido no ESSENCE Trial ⁹⁰, estudo desenvolvido para avaliar o efeito benéfico da enoxaparina no tratamento da angina instável e enfarte sem ondas Q, verificou que o aumento do antigénio do factor de von Willebrand nas primeiras 48 horas após a admissão dos doentes, tinha valor preditivo independente para o *end point* composto de morte, enfarte do miocárdio, angina recorrente ou necessidade de revascularização, aos 14 e aos 30 dias.

O facto de os marcadores bioquímicos de activação da coagulação estarem elevados em doentes com trombose em evolução, pode permitir a identificação dos doentes com angina instável e trombose intracoronária, que estarão em maior risco de desenvolver morte ou enfarte agudo do miocárdio ^{91,92}.

O fibrinopeptido A, é um marcador bioquímico fiável da actividade da trombina, que pode ser medido no plasma ou na urina. Tendo em conta o seu curto tempo de semivida plasmática, os seus valores plasmáticos correspondem apenas às circunstâncias que se processam na altura da recolha da amostra sanguínea. Por outro lado, a quantidade de fibrinopeptido excretado nas 24 horas, traduz o índice de acção cumulativa da trombina sobre o fibrinogénio.

Num estudo que envolveu 150 doentes com angina instável, Ardissino et al. ⁹³, concluíram que níveis plasmáticos elevados de fibrinopeptido A estão associados a risco aumentado de evolução clínica desfavorável, mas que apresentam valor preditivo muito baixo para o desenvolvimento de morte ou enfarte do miocárdio.

Muitos outros marcadores estão em estudo, havendo ainda informação contraditória ou pouco sustentada acerca da validade da sua utilização. Dentro destes, os parâmetros fibrinolíticos, e os relacionados com o controlo e modelação da actividade vasomotora, são os que têm merecido maior atenção, e que provavelmente se revestirão de maior interesse, pelo potencial diagnóstico e terapêutico a que poderão estar associados.

Mas mais do que identificar os marcadores de prognóstico, interessa sobretudo procurar definir de que forma a identificação desses marcadores pode influir na decisão terapêutica dos doentes com angina instável.

ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO E ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA

Foram já publicadas as linhas de orientação para o tratamento de doentes com angina instável⁹⁴, que organizam a estrutura do diagnóstico e acompanhamento clínico dos doentes de acordo com marcadores clínicos, electrocardiográficos e laboratoriais. Estes parâmetros, que permitem definir três grupos diferentes de doentes, servem não só para a avaliação inicial que condiciona a estratégia terapêutica, mas também para definir critérios de prognóstico que podem interferir na evolução das manifestações da doença.

Parece claro que esses três grupos são definidos de acordo com os critérios de gravidade já enunciados, e classificam os doentes observados com o diagnóstico de angina instável, em doentes de baixo risco, risco intermédio, e alto risco. O diagnóstico, realizado de acordo com parâmetros clínicos e electrocardiográficos, é concretizado tendo em conta os elementos que permitem caracterizar probabilidade elevada de existência de doença cardíaca isquémica, e que foram anteriormente referidos neste texto.

A certeza do diagnóstico, a severidade dos sintomas, o estado hemodinâmico, e a história da medicação, determinarão a selecção e o "timing" da terapêutica a usar em cada doente. O tratamento deve ser iniciado no serviço de urgência, sendo mais ou menos agressivo de acordo com a gravidade dos sintomas, e titulado de acordo com a evolução dos mesmos durante a fase hospitalar.

O doente que na avaliação inicial não evidenciou critérios de risco, pode ser tratado no ambulatório, sendo preconizada reavaliação ao fim de 72 horas após a apresentação inicial; o doente de risco intermédio ou elevado deve permanecer internado, iniciando de imediato tratamento médico intensivo, de preferência por via endovenosa, e ser submetido a monitorização electrocardiográfica contínua. A estratégia terapêutica seguinte dependerá da forma de apresentação do síndrome, do grau de risco previsível relativamente a morte e enfarte do miocárdio, e da resposta à terapêutica.

Enquanto que os doentes de risco intermédio poderão passar para uma unidade de cuidados intermédios logo que a situação clínica estabilize, os doentes de risco elevado devem permanecer em ambiente de cuidados intensivos, onde deve ser promovido o melhor esquema terapêutico, e vigilâncias clínica e hemodinâmica apertadas. Essa estratégia tem a intenção de detectar rapidamente o desenvolvimento de compromisso severo da função ventricular esquerda, ou o estabelecimento "de novo" de condições de compromisso valvular, que se assumem como os marcadores de mau prognóstico, e exigem intervenção terapêutica não farmacológica urgente.

Os doentes que apesar de terapêutica intensiva, se mantenham com dor *persistente* ao fim de trinta minutos, têm um risco muito elevado de desenvolver enfarte do miocárdio ou morte, e devem por isso beneficiar de estratégia terapêutica mais diferenciada.

As complicações isquémicas *major* associadas à angina são a angina recorrente, a insuficiência cardíaca, com desenvolvimento de edema pulmonar agudo, e o aparecimento ou agravamento de insuficiência mitral, o desenvolvimento de choque cardiogénico, o aparecimento de disritmias ventriculares malignas, ou perturbações da condução aurículo-ventriculares de grau elevado. Os doentes que apresentam alguma destas situações, devem beneficiar rapidamente de uma estratégia terapêutica mais diferenciada, que, para além da optimização terapêutica, contemple o apoio com balão de contrapulsção aórtico, e a orientação rápida para cateterismo cardíaco, com a intenção final de se proceder a um gesto de revascularização miocárdica. Na impossibilidade de se realizar cateterismo de urgência, o balão intra-aórtico deve ser usado, com intenção de estabilização clínica, e como ponte para a realização do cateterismo cardíaco. A presença de doença arterial periférica grave, ou de aneurisma da aorta abdominal, ou a existência de insuficiência aórtica grave, contra-indicam esta estratégia.

Os doentes que estabilizam, mas que optam pela manutenção de uma orientação terapêutica apenas de carácter farmacológico, ou não são candidatos a revascularização, devem manter a terapêutica adequada durante o tempo necessário, de forma a que haja um adequado controlo clínico. Nos que estabilizam depois da abordagem terapêutica inicial, há dois tipos de estratégia a seguir: a precocemente conservadora, e a precocemente invasiva.

Entende-se por estratégia precocemente invasiva, aquela em que todos os doentes hospitalizados com angina instável e sem contra-indicações, realizam cateterismo nas primeiras 48 horas após internamento. Por estratégia precocemente conservadora, entende-se aquela em que o doente com angina instável hospitalizado só realiza cateterismo se tiver um ou mais dos seguintes indicadores de risco elevado: revascularização prévia; insuficiência cardíaca congestiva, ou fracção de ejeção menor do que 50%, avaliada por método não invasivo; arritmias ventriculares malignas; dor ou isquemia *persistentes* ou recorrentes; e/ou estudo funcional indicando risco elevado. Todos os outros doentes recebem tratamento médico, e só realizam cateterismo quando o tratamento farmacológico falha.

Se é certo que a maioria dos doentes estabiliza nas primeiras horas, a decisão acerca da orientação terapêutica a implementar nas horas e dias seguintes, que não é directamente condicionada por critérios de natureza clínica como acontece nos doentes em que a estabilização não é conseguida, é frequentemente controversa, e exige orientações e protocolos pré-definidos que ajudem a resolver esta indecisão clínica. De facto, não se sabe com certeza qual daquelas atitudes será a mais adequada, sobretudo em termos do prognóstico a médio e longo prazo.

TRATAMENTO MÉDICO GERAL

Detenhamo-nos um pouco no que é consensual relativamente à estratégia terapêutica na angina instável, para analisarmos posteriormente o que tem sido escrito, sobre as virtudes do tratamento médico, vs revascularização por angioplastia ou cirurgia, na angina instável.

Os objectivos do tratamento são os de controlar os sintomas de isquemia miocárdica, e prevenir o enfarte do miocárdio ou a morte de causa cardíaca. Os primeiros são conseguidos através da optimização do balanço entre as necessidades e o fornecimento de oxigénio ao miocárdio; as segundas, através do controlo do processo da formação de trombo.

Terapêutica anti-isquémica

A restrição da actividade física, o controlo do *stress* emocional, e a manipulação dos vários grupos farmacológicos que melhoram a perfusão miocárdica, e/ou diminuem o trabalho cardíaco, asseguram, na maior parte das vezes, o controlo das manifestações clínicas associadas à isquemia miocárdica.

A nitroglicerina, e quando necessária a morfina, são administradas para o alívio da dor. Podem ser usadas as várias formulações de nitratos, sendo desejável que seja utilizada a mais adequada a cada caso particular. As formas de acção prolongada por via transcutânea ou oral, são adequadas para os doentes de baixo risco, enquanto que os doentes de risco intermédio ou elevado devem beneficiar de administração endovenosa, com doses que controlam as manifestações clínicas, e sejam bem toleradas sob ponto de vista hemodinâmico e clínico. Como a tolerância se desenvolve rapidamente, é aconselhável introduzir períodos sem administração da droga, 24 a 48 horas após a sua introdução, períodos esses que devem ser cobertos por outros grupos farmacológicos.

Os bloqueadores β são também universalmente aceites no tratamento da angina instável, tendo como base da sua eficácia a diminuição do limiar isquémico, e a capacidade de prevenção de isquemia recorrente e morte, após

enfarte do miocárdio. São particularmente úteis quando existe evidência clínica de tônus simpático aumentado, como a taquicardia ou a hipertensão. Devem ser administrados em "bolus" endovenoso, mantendo posteriormente a terapêutica com formulações que permitam um adequado controlo do quadro clínico.

Os antagonistas do cálcio, e mais particularmente os que têm uma acção cronotrópica negativa, são também efectivos na prevenção da recorrência da isquemia. A nifedipina não deverá ser usada sem ser associada a um bloqueador β , por aumentar a frequência cardíaca, e estar associada a um aumento de prevalência de enfarte do miocárdio ⁹⁵.

Estes três grupos farmacológicos, usados de forma sistemática, isolados ou em combinação no tratamento da angina instável, têm também comportamentos diferentes sobre a agregação plaquetária, que poderão condicionar no futuro efeitos clinicamente relevantes. De facto, foi demonstrado por Knight et al. ⁹⁷, que os nitratos causam inibição da agregação e da desgranulação plaquetária, os antagonistas do cálcio promovem a desgranulação, e os bloqueadores β promovem a agregação. No entanto, outras evidências que suportem estes dados são ainda necessárias, e a utilização destes grupos de fármacos, isolados ou em combinação, continuarão a assumir um papel relevante no controlo das manifestações clínicas associadas aos síndromes isquémicos.

Terapêutica antitrombótica

Parece claro das condições fisiopatológicas associadas ao desenvolvimento dos síndromes isquémicos agudos, que os mecanismos trombóticos assumem o papel de maior relevo no precipitar das condições que evoluirão para a oclusão coronária. O reconhecimento e identificação desses mecanismos, permitiu a definição de estratégias terapêuticas que condicionam a sua atenuação, ou mesmo interrupção. Os antiagregantes e anticoagulantes são indiscutivelmente a terapêutica causal específica, no tratamento da angina instável.

Vários elementos destes grupos de fármacos têm sido alvo de aturada investigação, e os resultados dos estudos com eles realizados têm servido de orientação para a definição da estratégia terapêutica na prática clínica.

Antiagregantes plaquetários

A agregação plaquetária está reconhecidamente implicada na patogénese da aterosclerose, e suas complicações ^{14,15,98,99}.

A identificação que a aspirina inibe de forma irreversível a via da ciclo-oxigenase nas plaquetas, bloqueando a formação do tromboxano A2 e a agregação plaquetária, conferiu-lhe desde o início da década de 70 um papel de indiscutível potencial no tratamento dos síndromes isquémicos agudos.

O primeiro grande estudo randomizado que avaliou a eficácia da aspirina na prevenção da morte e enfarte do miocárdio em doentes com angina instável foi o "Veterans Administration Cooperative Study" ¹⁰⁰. Neste estudo, observou-se uma redução de 51% na incidência de enfarte e morte de origem cardíaca às 12 semanas, nos doentes tratados com 324 mg de aspirina, relativamente ao grupo placebo, mantendo-se a redução da mortalidade ao fim de um ano na ordem dos 43%, no mesmo grupo de doentes.

Também outros estudos realizados posteriormente evidenciaram uma significativa diminuição das complicações cardíacas *major* associadas à utilização da aspirina na angina instável, encontrando reduções de 71% na incidência de enfarte, na fase aguda ^{101,102}, de 60% aos 3 meses ^{100,102}, e de 52% aos dois anos ¹⁰³.

A possibilidade de a aspirina actuar através de outros mecanismos para além da sua acção antitrombótica, tem sido equacionada de forma cada vez mais convincente nos últimos anos.

A identificação que o controlo do processo inflamatório, sistémico ou local, pode prevenir a activação da placa aterosclerótica e a formação do trombo, fez pensar na possibilidade de a aspirina poder actuar também pelo controlo do referido processo inflamatório. A adesão dos monócitos às células endoteliais é crucial para a inflamação, ¹⁰⁴ envolvendo a indução de glicoproteínas de adesividade celular, como a E-selectina e a VCAM-1 ¹⁰⁵. A expressão destas glicoproteínas é detectável nas lesões ateroscleróticas avançadas com infiltrações de monócitos. A aspirina pode ocorrer aos locais de inflamação ou aterosclerose em concentrações que inibem o factor nuclear κ B (NF- κ B), que modula a indução das moléculas de adesão nas células endoteliais, e subsequente adesão de monócitos. Em associação aos seus efeitos na actividade da ciclo-oxigenase, a supressão da mobilização do NF- κ B e da indução da E-selectina e da VCAM-1 com subsequente adesão de monócitos, pode contribuir para a acção anti-inflamatória da aspirina ¹⁰⁶.

As tienopiridinas, ticlopidina e clopidogrel, ao contrário da aspirina, bloqueiam a agregação plaquetária induzida pelo ADP (inibindo a ligação da adenosina 5'-difosfato ao seu receptor plaquetário), e antagonizam a interacção do fibrinogénio com os seus receptores plaquetários, a glicoproteína de membrana IIb/IIIa.

A eficácia da ticlopidina no tratamento da angina instável ficou já demonstrada no estudo conduzido por Balsano ¹⁰⁷, que constatou que a associação da ticlopidina à terapêutica anti-isquémica convencional, na dose de 250 mg bid, reduzia o risco de morte por enfarte do miocárdio ou por outras causas vasculares em 46,8%, e o risco de enfarte não fatal em 46,1% (os doentes controlo neste estudo não receberam aspirina).

Os benefícios da ticlopidina tornam-se evidentes apenas dez dias após o seu início, o que está de acordo com o tempo necessário para se estabelecer uma actividade antiplaquetária total. A existência de efeitos laterais significativos, de que se destacam a neutropenia (observada em cerca de 1% dos doentes) ¹⁰⁸, os distúrbios gastrointestinais, e as reacções cutâneas, fazem

ponderar de forma restritiva a ampla utilização desta droga, devendo perfilar-se como uma alternativa aceitável nos casos em que há má tolerância à aspirina.

O clopidogrel tem um tempo de semivida mais prolongado do que a ticlopidina (obrigando apenas a uma toma diária), e apresenta um perfil de efeitos laterais mais favorável. O estudo CAPRIE (Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) evidenciou a eficácia da droga na prevenção secundária, em doentes com acidente vascular cerebral ou enfarte do miocárdio prévios, ou com doença arterial periférica, sem aumento da incidência de leucopenia, trombocitopenia ou efeitos gastrointestinais ¹⁰⁹.

Não foram ainda realizados estudos com esta droga em situações agudas, mas adivinha-se que se possa vir a assumir como alternativa à ticlopidina, nas situações em que a aspirina não possa, ou não deva ser utilizada.

O desenvolvimento de agentes farmacológicos que bloqueiam os receptores da glicoproteína IIb/IIIa, e inibem a agregação plaquetária, representou um dos grandes avanços terapêuticos dos últimos anos. A ocupação directa do receptor por um anticorpo monoclonal, ou por um composto sintético que se assemelha à sequência RGD (arginina-glicina-ácido aspártico) para a ligação ao fibrinogénio, previne a agregação plaquetária, e promove o efeito terapêutico mais eficaz e completo associado a este efeito antitrombótico ¹¹⁰. As drogas disponíveis para uso intravenoso são o abciximab, um anticorpo monoclonal contra o receptor IIb/IIIa; o eptifibatid, um inibidor peptídico; e os inibidores não peptídicos lamifiban e tirofiban. Os efeitos são altamente específicos nas doses terapêuticas, e rapidamente reversíveis, com excepção do abciximab, que também inibe os receptores da vitronectina (3), e o seu efeito antiagregante se mantém durante pelo menos uma semana.

Vários estudos mostraram a eficácia dos bloqueadores dos receptores da glicoproteína IIb/IIIa na angioplastia coronária ¹¹¹⁻¹¹⁶ ao diminuir a frequência de morte, enfarte do miocárdio, e a oclusão aguda do vaso. Interessava por isso avaliar a sua eficácia terapêutica no tratamento dos doentes com angina instável, de forma a redefinir a estratégia antitrombótica no tratamento deste síndrome. Neste contexto surgiram vários estudos, procurando avaliar a eficácia dos vários fármacos disponíveis desta classe farmacológica.

O primeiro, foi o Estudo Cooperativo Europeu ¹¹⁷, que avaliou a eficácia do abciximab na redução das complicações trombóticas associadas à angina refractária. Concluíram os autores, que a utilização daquele bloqueador dos receptores da glicoproteína IIb/IIIa reduzia a incidência de enfarte do miocárdio, e facilitava a angioplastia coronária, em doentes com angina refractária.

A avaliação da eficácia do eptifibatide no tratamento de doentes com síndromes isquémicas agudas, foi realizada no estudo PURSUIT que incluiu quase onze mil doentes, recrutados entre 1995 e 1997, de 726 hospitais localizados em 28 países ¹¹⁸. Utilizaram-se duas estratégias terapêuticas relacionadas com a dose do fármaco, que se compararam com o grupo placebo. Os resultados evidenciaram uma redução absoluta de 1,5% na incidência de morte ou enfarte não fatal, nos primeiros 30 dias após o acidente inicial. As complicações hemorrágicas foram mais frequentes no grupo que

tomou eptifibatid, embora não tenha havido aumento da incidência de acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos.

O tirofiban foi avaliado em dois estudos: O "Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study" ¹¹⁹, e o "Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Sintomes (PRISM-PLUS) Study" ¹²⁰.

O primeiro, estudou 3.232 doentes com angina instável ou enfarte sem ondas Q, que foram randomizados para receber tirofiban ou heparina durante 48 horas, recebendo todos aspirina. O *end point* composto primário, constituído por morte, enfarte do miocárdio, ou isquemia refractária às 48 horas, ocorreu em 5,6% dos doentes tratados com heparina, e em 3,8% dos doentes tratados com tirofiban ($p=0,01$), e morte ou enfarte do miocárdio ocorreram em 1,6 e 1,2%, respectivamente. Aos sete, e aos trinta dias, a incidência do *end point* composto foi de 11,2 e 10,3%, e de 17,1% e 15,9%, respectivamente, para os grupos tratados com placebo e com tirofiban. As taxas de isquemia refractária e de enfarte do miocárdio não foram significativamente reduzidas com tirofiban aos trinta dias, mas a mortalidade foi de 2,3%, enquanto que no grupo da heparina foi de 3,6% ($p=0,02$). Os autores concluíram que a associação da aspirina com o tirofiban poderia vir a assumir um papel importante no tratamento da angina instável.

O outro estudo que avaliou o tirofiban na angina instável, foi, como já referimos, o PRISM-PLUS. Este estudo avaliou cerca de 2.000 doentes com angina instável ou enfarte sem ondas Q (com alterações do ST-T no electrocardiograma de base em mais de 90%), que foram randomizados para receber heparina, heparina mais tirofiban, ou só tirofiban, tomando todos aspirina. Por ter surgido uma taxa muito elevada de morte ao 7º dia no grupo tratado apenas com tirofiban (4,6% vs 1,1% no grupo da heparina), o estudo foi precocemente interrompido neste grupo.

Relativamente à análise do *end point* primário, constituído por morte, enfarte do miocárdio, e isquemia refractária, observou-se uma diminuição do risco na ordem dos 32% aos 7 dias (de 17,9% para 12,9%: $p=0.004$); de 22% aos 30 dias (22,3% para 18,5%: $p=0.03$); e de 19% aos 6 meses (32,1% para 27,7%: $p=0.02$), a favor do grupo tratado com heparina mais tirofiban. A incidência de morte ou enfarte foi também significativamente diminuída aos 7, 30 e 180 dias, com a associação da heparina com o tirofiban. Às 48 horas, antes de serem permitidas intervenções invasivas, a incidência do *end point* composto, e de morte ou enfarte do miocárdio, foram respectivamente 29% e 66% inferiores, no grupo tratado com os dois fármacos.

Estes resultados, e apesar da disparidade entre os resultados obtidos nos dois estudos relativamente à utilização isolada do tirofiban (que poderá ter a ver com a selecção dos doentes, e com o tempo de perfusão com tirofiban), permitem concluir que o tirofiban, administrado conjuntamente com a heparina, está associado a uma diminuição de eventos isquémicos, em doentes com síndromes coronários agudos.

O estudo PARAGON ¹²¹ avaliou a eficácia de um outro bloqueador dos receptores da GP IIb/IIIa, o lamifiban, no tratamento dos doentes com angina instável ou enfarte sem ondas Q. Procurando avaliar a eficácia relativa de duas doses distintas daquele fármaco, em associação ou não com heparina, comparou todas estas estratégias terapêuticas com a terapêutica "standard" (placebo mais heparina), tendo todos os doentes recebido também aspirina.

Os seus autores concluíram, do estudo dos 2.282 doentes, que aqueles que receberam baixa dose de lamifiban e heparina tiveram menos eventos isquémicos aos 30 dias e aos seis meses, relativamente ao grupo controlo e ao que recebeu lamifiban em alta dose; e que estes benefícios não se acompanharam de aumento da incidência de complicações hemorrágicas. Por outro lado, o grupo que recebeu alta dose de lamifiban apresentou incidência de eventos isquémicos semelhante à do grupo controlo, e maior incidência de complicações hemorrágicas moderadas a severas.

Também o "Canadian Lamifiban Study" ¹²² demonstrou a eficácia do lamifiban no tratamento de doentes com angina instável, ao provocar a diminuição da incidência de eventos isquémicos graves durante os 3 a 5 dias em que foi mantida a perfusão, e ao reduzir a incidência de morte e enfarte do miocárdio aos 30 dias após o tratamento.

Parece indiscutivelmente promissor o papel dos bloqueadores dos receptores da GP IIb/IIIa no tratamento da angina instável e do enfarte sem ondas Q. Mas, ao contrário do que é já bem conhecido relativamente aos esquemas posológicos no tratamento ou prevenção das complicações agudas associadas à angioplastia coronária, estes elementos são ainda parcialmente obscuros relativamente ao tratamento dos síndromes isquémicos agudos.

Os resultados dos estudos apresentados promovem um avanço no nosso conhecimento, e aumentam as nossas opções terapêuticas, mas levantam importantes questões. Estas prendem-se sobretudo com a duração da terapêutica, numa doença que se desenvolve e se manifesta de forma arrastada, e com a definição da melhor relação temporal entre a terapêutica antiagregante e a realização de atitudes de revascularização miocárdica. Informações sobre estes assuntos são necessárias, antes que possamos decidir sobre o papel das novas opções terapêuticas no tratamento da angina instável, mas uma ideia parece fazer sentido: uma terapêutica a curto prazo, parece inadequada para uma doença a longo prazo. O reconhecimento que as plaquetas nos síndromes coronários agudos se mantêm activadas para além dos 28 dias, mesmo após utilização de antagonistas da GP IIb/IIIa, dá suporte ao conceito que acabamos de referir ¹²³.

Os antagonistas da GP IIb/IIIa orais que agora emergem, poderão vir a ser, pelo menos em parte, a solução para alguns desses problemas.

Os bloqueadores da GP IIb/IIIa administrados por via endovenosa, que demonstraram eficácia na prevenção das complicações isquémicas agudas em doentes submetidos a angioplastia coronária, e no tratamento dos síndromes isquémicos agudos, não estão no entanto adaptados à utilização crónica. As formas orais destes compostos poderão vir a permitir um efeito prolongado, expandindo o potencial terapêutico da intervenção aguda, para prevenção secundária de novos eventos.

Vários estudos estão actualmente em curso, para avaliar estes agentes. Por exemplo, o xemilofiban está a ser investigado no contexto da terapêutica pós-angioplastia coronária (ORBIT Trial e EXCITE Trial); o orbofiban será objecto de um estudo no tratamento agudo, e na prevenção secundária de doentes com síndromes coronários agudos (OPUS-TIMI 16); e o sibrafiban foi utilizado no SYMPHONY Trial, e no TIMI 12 Trial ¹²⁴.

Uma grande quantidade de informação surgirá nos próximos anos relativamente à utilização destes bloqueadores orais. Estas drogas são indiscutivelmente capazes de provocar diminuição marcada da agregação plaquetária, mas se são efectivas na prevenção secundária de doentes de risco trombótico elevado, precisa ainda de ser comprovado.

Anticoagulantes

A heparina faz parte do arsenal terapêutico utilizado no tratamento dos síndromes isquémicos agudos há quase 20 anos, ¹²⁵ assumindo o papel de pilar na terapêutica antitrombótica.

Vários estudos publicados confirmaram a eficácia da heparina no tratamento da angina instável ^{101,102,126}, e do enfarte agudo do miocárdio ¹²⁷.

Numa meta-análise publicada no JAMA em 1996 ¹²⁸, que avaliou seis estudos randomizados que compararam a utilização da aspirina isolada, vs a associação da aspirina com a heparina no tratamento da angina instável, concluiu-se que a associação da heparina à aspirina determinava uma redução de 33% no risco de enfarte do miocárdio ou morte, relativamente à utilização isolada da aspirina, mantendo-se assim as evidências que justificaram a utilização sistemática da heparina no tratamento da angina instável.

Mas a heparina apresenta limitações que condicionam negativamente a sua eficácia, justificam efeitos laterais significativos, e ilustram a falta de reproductibilidade terapêutica.

A grande variabilidade do seu efeito anticoagulante prende-se com a sua ávida ligação às proteínas, determinando uma biodisponibilidade muito variável; com o facto de as suas propriedades antitrombínica e antifactor Xa serem neutralizadas pelo factor plaquetário 4 que aparece com grande expressão nas situações de activação plaquetária intensa; e com a limitação de só ter capacidade de inibir a trombina circulante. Por outro lado, os efeitos hemorrágicos dependentes não só do seu efeito antitrombótico, mas também da sua acção sobre a função plaquetária e a permeabilidade vascular, associados à trombocitopenia que ocorre em cerca de 3% dos doentes, devem fazer ponderar na decisão de seleccionar de forma sistemática como primeira opção terapêutica na estratégia antitrombótica associada aos síndromes isquémicos agudos.

A estas limitações associa-se outra mais recentemente identificada, que se prende com o aumento transitório da actividade da trombina, e da proteína C, quando se interrompe abruptamente a sua administração endovenosa ^{129,130}.

É indiscutível que estes problemas têm nesta altura um peso diferente daquele que assumiram em épocas anteriores, em que as opções terapêuticas eram francamente menos abundantes, e em que a evidência da relação custo/benefício pendia indiscutivelmente para o lado da sua utilização mais ou menos sistemática.

Mais recentemente, a disponibilidade das heparinas de baixo peso molecular veio abrir novos horizontes no tratamento dos síndromes isquémicos agudos, ao ultrapassar de forma significativa algumas das limitações da heparina não fraccionada que foram já anteriormente referidas.

As heparinas de baixo peso molecular resultam da despolimerização da heparina não fraccionada em fragmentos com cerca de 5.000 daltons.

Têm elevada actividade antitrombínica e antifactor Xa, (inibindo também o factor Xa localizado na superfície das plaquetas) e interferem com as plaquetas, reduzindo a agregabilidade induzida pela trombina, e causando menor acentuação da agregação induzida pelo ADP ¹³¹. Além destas propriedades, reduzem ainda os níveis de fibrinogénio em doentes com síndromes coronários agudos ¹³². Comparativamente à heparina não fraccionada, ligam-se menos às proteínas plasmáticas, têm maior biodisponibilidade, apresentam efeito terapêutico mais prolongado e mais previsível, são mais facilmente administráveis, e não necessitam de controlo laboratorial para a definição dos esquemas posológicos ¹³².

Tendo em conta estes pressupostos, múltiplos ensaios clínicos tem sido realizados para avaliar a eficácia e segurança das heparinas de baixo peso molecular no tratamento dos síndromes isquémicos agudos, utilizando como referência a heparina não fraccionada.

Os primeiros resultados surgiram com os estudos de Gurfinkel e colaboradores em 1995 ¹³³. Estes autores avaliaram de forma aleatorizada, mas sem dupla ocultação, a eficácia e segurança relativas, de três estratégias terapêuticas, no tratamento da angina instável e do enfarte sem ondas Q: aspirina isolada, aspirina mais heparina não fraccionada, e fraxiparina mais aspirina. A taxas do *end point* composto, morte, enfarte do miocárdio, ou angina recorrente, foram de 46% no grupo da aspirina isolada, de 50% no grupo da aspirina mais heparina, e de 21% no grupo de aspirina mais fraxiparina ($p=0,001$). Observaram-se ainda menores incidências de angina recorrente (37, 44 e 21%), enfarte do miocárdio não fatal (7, 4 e 0 doentes), e necessidade de revascularização urgente (9, 7, e 0 doentes), nos doentes tratados com aspirina e fraxiparina, relativamente às outras duas atitudes terapêuticas, o que permitiu concluir que esta associação era significativamente melhor no tratamento da angina instável e do enfarte sem ondas Q.

Os investigadores do estudo FRISC ¹³⁴ realizaram um estudo controlado por placebo, aleatorizado, e duplamente cego, comparando a dalteparina, uma outra heparina de baixo peso molecular, vs placebo, em doentes com angina instável ou enfarte sem ondas Q. O *end point* primário (morte e enfarte do miocárdio não fatal) ocorreu em 4,8% no grupo placebo, e apenas em 1,8% no grupo tratado com a dalteparina ao 7.º dia de tratamento. Com o tratamento a longo prazo observou-se perda progressiva desse benefício, que os autores pensam ter sido devida a níveis inadequados de terapêutica antitrombótica.

Outro estudo que também avaliou a mesma heparina de baixo peso molecular no tratamento de doentes com os mesmos quadros clínicos dos dois estudos anteriormente enunciados, denominado FRIC Study ¹³⁵, não encontrou diferenças significativas entre o grupo tratado com heparina não fraccionada, e o que recebeu dalteparina, relativamente ao *end point* composto, constituído por morte, enfarte não fatal, e angina recorrente, aos 6 e aos 45 dias. No entanto, este estudo foi considerado pouco importante sob ponto de vista clínico, por ter pequeno poder estatístico e não ter sido duplamente cego.

Quatro estudos avaliaram a segurança e eficácia de outra heparina de baixo peso molecular, a enoxaparina, no tratamento da angina instável e no

enfarte sem ondas Q. O ESSENCE Trial ¹³⁶ demonstrou diminuição de 16,2% relativamente ao risco de morte, enfarte não fatal, e isquemia recorrente, que persistia até ao 30.º dia, nos doentes tratados com enoxaparina, relativamente aos tratados com heparina não fraccionada, sem que tenha havido aumento significativo das complicações hemorrágicas. Observou-se ainda que o tratamento com enoxaparina se associou a uma diminuição de custos globais associados ao tratamento destes doentes ¹³⁷. O estudo TIMI 11A ¹³⁸, foi realizado com o objectivo primário de comparar a segurança e a tolerabilidade de dois regimes subcutâneos de enoxaparina, ajustados ao peso (1,25 mg/Kg peso, ou 1,0 mg/Kg peso, de 12 em 12 horas), no tratamento da angina instável e do enfarte sem ondas Q. Os resultados evidenciaram uma incidência consideravelmente maior de complicações hemorrágicas no grupo de doentes tratados com a dose mais elevada (6,5% vs 1,9%), que também se relacionaram com os níveis de actividade antifactor Xa, mas sem se terem verificado diferenças significativas na incidência de morte, enfarte não fatal e isquemia recorrente nos dois grupos. Os resultados encorajadores deste ensaio serviram de fundamento para a organização do estudo TIMI 11B, que vai comparar a utilização da enoxaparina subcutânea, na dose de 1,0 mg/Kg de 12 em 12 horas, na fase aguda, seguida de terapêutica antitrombótica com o mesmo fármaco até ao dia 43, vs a utilização endovenosa de heparina não fraccionada só na fase aguda. A enoxaparina está ainda a ser avaliada como terapêutica adjuvante da trombólise no estudo HART II, que vai comparar a estratégia t-PA mais heparina não fraccionada, com a que associa o t-PA com a enoxaparina.

Novos estudos irão surgir relativamente a este grupo farmacológico, e outros foram já publicados, mas parece desde já indiscutível que as heparinas de baixo peso molecular correspondem desde já a uma opção terapêutica bem fundamentada, que poderá vir a substituir a heparina não fraccionada no tratamento dos síndromes isquémicos agudos.

O reconhecimento do papel da trombina na activação plaquetária e na formação da fibrina, levou ao desenvolvimento de uma nova classe de fármacos que apresenta uma acção de inibição directa da trombina, não apresentando a maioria das limitações apresentadas pela heparina.

Esta classe de fármacos, definida genericamente como inibidores directos da trombina, começou a ser estudada há mais de quarenta anos, tendo sido inicialmente representada pelos derivados sintéticos da benzamidina. Mais tarde, a análise estrutural do fibrinogénio levou à identificação dos seus locais de clivagem, do que resultou o desenvolvimento dos primeiros derivados peptídicos sintéticos.

Estes agentes produzem uma resposta anticoagulante directa, actuando de forma dirigida contra a trombina, e indirecta, inibindo a amplificação da cascata da coagulação determinada pela activação dos factores V e VIII mediada pela trombina, a estabilização da fibrina pelo factor XHI activado, e a activação plaquetária. Alguns inibidores sintéticos da trombina são ainda capazes de inibir outras enzimas da cascata da coagulação, amplificando o espectro antitrombótico deste grupo de fármacos ¹³⁹.

A principal acção antitrombótica da heparina depende completamente da presença de cofactores. A inactivação da trombina, o factor X activado, os

factores XII, XI e IX, e o factor tecidual VIIa, são conseguidos através da activação e modulação da antitrombina III ¹⁴⁰. O facto de poder ser inactivada pelo factor plaquetário 4 e pelas heparinases que são libertadas pelas plaquetas activadas, a propriedade de se ligar de forma significativa às proteínas plasmáticas (como a vitronectina e a fibronectina), e a contingência de não actuar na trombina já ligada ao trombo, limitam de forma muito significativa a sua eficácia terapêutica ¹⁴¹.

Em contraste, a acção dos inibidores directos da trombina é independente da antitrombina III, não se ligam às proteínas plasmáticas de forma significativa, são capazes de inactivar a trombina ligada ao trombo, e previnem a activação plaquetária induzida pela trombina ¹⁴². Estas propriedades conferem de imediato a este grupo farmacológico um potencial terapêutico, que tem justificado a sua ampla investigação no tratamento das doenças cardiovasculares.

O reconhecimento das propriedades antitrombóticas da saliva da sanguessuga levou ao isolamento da hirudina, nos anos 50, por Markwardt ¹⁴³, sendo a sua estrutura colunada e caracterizada posteriormente. Novos desenvolvimentos baseados na estrutura da hirudina levaram à formação de uma família de peptídeos a ela semelhantes, denominados hirugenos ou hirulinas ¹⁴⁴.

A hirudina é o protótipo dos inibidores da trombina, sendo o mais potente e o mais específico. A tecnologia de recombinação do DNA permitiu o desenvolvimento de uma hirudina recombinante (r-hirudina), que tem a mesma sequência de aminoácidos da hirudina natural, com ou sem tirosina sulfatada na posição 63 ^{144,145}. A molécula não sulfatada apresenta menor afinidade para a ligação à trombina (cerca de 10 vezes inferior), assegurando no entanto uma ligação forte e estável a esta proteína ¹⁴⁶.

O hirugen, o hirulog, o PPACK e o argatroban, são os principais derivados sintéticos da hirudina, que por apresentarem particularidades farmacológicas diversas, viram em alguns dos casos limitado o seu interesse terapêutico. O hirugen apresenta uma actividade antitrombótica reduzida relativamente à hirudina; o PPACK mostrou-se um inibidor da trombina eficaz, mas que apresenta curto tempo de acção, determinado pela rápida perda de actividade provocada pela reacção com outros componentes plasmáticos; o hirulog e o argatroban revelaram-se potentes inibidores da trombina, com grande afinidade para aquela proteína.

Outros derivados têm sido desenvolvidos, sem que tenha resultado muito maior número de compostos disponíveis para a utilização clínica. Os derivados da arginina e da benzamidina têm uma capacidade muito variável de inibição da trombina, e os derivados da boroarginina, que apresentam boa capacidade de inibição da trombina, têm a sua utilização limitada pela elevada taxa de toxicidade hepática a que estão associados. Múltiplos estudos em animais confirmaram a eficácia antitrombótica da hirudina ^{147,148,149}, do hirulog ¹⁵⁰, do PPACK ¹⁵¹, e do argatroban ¹⁵², utilizando modelos venosos e arteriais. Este grupo de fármacos evidenciou ainda características particularmente adequadas para utilização em associação com os agentes trombolíticos ^{153,154,155}, uma vez que estes agentes lícticos aceleram a exposição da trombina ligada à fibrina no interior do trombo, e aumentam a quantidade de trombina livre, condições que determinam a presença de um meio que predispõe fortemente à re-trombose

Há ainda pouca informação relativa a resultados de estudos farmacológicos que avaliem comparativamente estes fármacos. No entanto, a hirudina é o mais amplamente estudado, e aquele que se conhece melhor. A hirudina recombinante tem uma absorção oral muito pobre, pelo que deve ser administrada por via endovenosa, intramuscular ou subcutânea. O tempo de semivida após injeção endovenosa é de 40 minutos, enquanto que é de cerca de 2 horas após injeção subcutânea. É pouco metabolizada pelo fígado, sendo 95% excretada pelo rim na sua forma activa ^{157,158}. O hirulog tem uma semivida 15 a 20 minutos mais curta que a hirudina após administração endovenosa, sendo apenas 20% da droga recuperada na urina ¹⁵⁹. O argatroban produz prolongamento dose-dependente dos parâmetros da coagulação (tempo de tromboplastina parcial e tempo de protrombina), com retorno aos níveis basais uma hora após a administração endovenosa, e sem prolongamento do tempo de hemorragia ¹⁶⁰.

Vários estudos forneceram já resultados optimistas relativamente à utilização dos inibidores directos da trombina no tratamento da angina instável.

Um dos primeiros desses estudos a ser publicado foi o realizado por Sharma et al. em 1993 ¹⁶¹, destinado a avaliar a eficácia e segurança do hirulog, em 20 doentes com angina instável, usando um *end point* composto de morte, enfarte do miocárdio, angina intratável, presença de trombo intracoronário, e hemorragia, constatou-se que a perfusão de hirulog durante 5 dias resultava numa melhor evolução clínica, relativamente aos doentes do grupo controlo tratados com heparina. Também Lidon et al. ¹⁶², usando dois esquemas posológicos com doses de hirulog escalonadas em três degraus (esquema curto, e esquema longo), observou que a perfusão de hirulog determina um efeito anticoagulante e antitrombótico rápido e estável, com perfil clínico eficaz, e não associado a aumento das complicações hemorrágicas. Em 1994 Topol et al. publicam o resultado de um outro estudo, angiográfico, ¹⁶³, em que foi avaliada a eficácia e segurança de quatro doses de hirudina, num protocolo com doses escalonadas, no tratamento de doentes com angina instável associada a alterações electrocardiográficas, estenose angiográfica significativa, e imagem de trombo intracoronário (ou num conduto venoso). O *end point* primário era a modificação na área da estenose correspondente à lesão responsável pelas manifestações clínicas. Os resultados evidenciaram que os doentes tratados com hirudina tinham tendência a apresentar uma melhoria da área da lesão, dos diâmetros lúmenais máximo e mínimo, e da percentagem de estenose residual, relativamente aos doentes tratados com heparina. Estes resultados permitiram aos autores concluir que a utilização da hirudina recombinante parece ser uma intervenção antitrombótica promissora, justificando-se a realização de grandes estudos comparativos.

O primeiro grande estudo comparativo realizado foi o TIMI 7 Trial. Este estudo ¹⁶⁴ randomizado, duplamente cego, destinou-se a avaliar a eficácia e segurança do hirulog no tratamento de doentes com angina instável. Quatrocentos e dez doentes foram incluídos no estudo em que o hirulog era administrado em perfusão durante 72 horas, numas das 4 doses escalonadas possíveis. Apesar de a incidência de evolução insatisfatória (morte, enfarte do miocárdio, isquemia recorrente com alterações electrocardiográficas, ou deterioração clínica rápida nas primeiras 72 horas), definido como "end point primário", não ter sido diferente nas várias doses usadas, os doentes tratados

com as três doses mais altas de hirulog tiveram menor incidência de morte e enfarte não fatal na altura da alta hospitalar, e às 6 semanas, relativamente aos doentes tratados com baixa dose do fármaco.

O estudo GUSTO IIb ¹⁶⁵ reuniu mais de doze mil doentes com angina instável ou enfarte agudo do miocárdio, que foram randomizados para receber heparina ou hirudina endovenosa durante 72 horas. Às 24 horas, o risco de morte ou enfarte do miocárdio não fatal foi significativamente menor no grupo a realizar terapêutica com hirudina (1,3 vs 2,1% $P=0,001$); aos trinta dias, o mesmo *end point* foi de 8,9% vs 9,8% ($P=0,06$), respectivamente para os grupos da hirudina e da heparina, dissipando-se a diferença ao longo do tempo. Não houve diferença significativa na incidência de complicações hemorrágicas *major*, embora tenham surgido mais frequentemente hemorragias ligeiras ou moderadas no grupo da hirudina.

Também os investigadores do estudo OASIS ¹⁶⁶, encontraram um efeito benéfico da hirudina relativamente à heparina no tratamento dos síndromes isquémicas agudas, identificando que a dose de 0,4 mg/Kg em bolus seguida da perfusão de 0,1 mg/Kg/h durante 72 horas, se associava a melhor efeito terapêutico, caracterizado por diminuição de morte, enfarte não fatal, e angina refractária aos 7 dias, e por diminuição na necessidade de revascularização cirúrgica. Apesar de ter havido um acréscimo nos eventos isquémicos após a interrupção da administração das drogas, o efeito benéfico da administração da hirudina persistia ainda aos 180 dias de seguimento clínico.

Outros estudos com muito menor número de doentes avaliaram outros inibidores directos da trombina, sem se terem encontrado diferenças muito significativas relativamente à eficácia destas drogas em comparação com a heparina ^{167,168}. Estão no entanto outros estudos em curso, que associando a este, outros grupos farmacológicos que intervêm de forma complementar no controlo do ambiente trombótico, procuram identificar estratégias terapêuticas que viabilizem um mais adequado controlo das condições associadas aos síndromes isquémicas agudas.

Neste momento sabemos que os inibidores da trombina promovem um potente e efectivo controlo da actividade da trombina, que apresentam perfil de segurança aceitável, e que podem ser manuseados de forma simples; mas não sabemos ainda qual a dose mais adequada para um correcto efeito terapêutico associado a baixa incidência de efeitos laterais indesejáveis; qual o melhor método laboratorial para titular a dose, e sua relação com o efeito terapêutico; como evitar o efeito "rebound" associado à interrupção da sua administração ¹⁶⁷; qual a sua eficácia terapêutica em associação com outros fármacos, como os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa; e como justificar a sua utilização em termos de custos, tendo em conta o pequeno benefício até aqui demonstrado com a sua utilização relativamente à heparina, e a enorme desproporção relativamente aos seus preços.

Algumas destas interrogações vão obter resposta num futuro próximo, de modo a que a decisão sobre a selecção de um inibidor directo da trombina, possa ser devidamente ponderada no tratamento dos síndromes isquémicas agudas.

A similaridade dos mecanismos etiopatogénicos dos síndromes coronários agudos sem supradesnivelamento do ST-T, e do enfarte agudo do

miocárdio, serviu de suporte teórico para a avaliação da eficácia dos agentes trombolíticos no tratamento da angina instável e do enfarte sem ondas Q.

Múltiplos trabalhos foram realizados, utilizando diversos agentes trombolíticos, em várias doses ^{169,170,171}, sem que se tenha conseguido reconhecer vantagem clínica óbvia com a utilização destes agentes associados à terapêutica antitrombótica e anti-isquêmica convencionais. Em alguns desses estudos encontraram-se mesmo evoluções clínicas mais complicadas associadas à utilização dos fibrinolíticos, caracterizadas pela maior incidência de morte e enfartes não fatais ¹⁷².

Reconheceu-se apenas que a utilização destes fármacos se acompanhavam de melhoria angiográfica quando existia imagem de trombo na lesão responsável pelo síndrome clínico, não determinando outras alterações anatómicas favoráveis, nomeadamente na gravidade da estenose, na área seccional mínima, ou no índice de ulceração ^{170,173}.

Relativamente à sua utilização no contexto da angioplastia para tratamento de angina instável refractária, o resultado foi também decepcionante, ao determinar aumento do número de eventos clínicos e angiográficos adversos ¹⁷⁴. Resultados semelhantes foram também obtidos no tratamento do enfarte sem ondas Q usando o TPA como agente trombolítico.

Parece assim lícito concluir que a utilização dos agentes trombolíticos no tratamento da angina instável deve ser desaconselhada, remetendo a terapêutica antitrombótica para os grupos farmacológicos que referimos anteriormente.

Tudo o que até agora foi dito relativamente às armas farmacológicas e às várias opções terapêuticas no tratamento da angina instável, poderá ser resumido dizendo que: umas estão já bem definidas e representam atitudes incontestadas; outras estão em fase de estabilização conceptual, prevendo-se a sua utilização sistemática num futuro próximo; outras ainda, apresentando-se como promessas de uma eficácia que já se vislumbra, poderão vir a assumir papel importante no tratamento deste síndrome; e outras, que demonstraram ineficácia ou coexistência com efeitos colaterais de gravidade inaceitável, estão já irremediavelmente postas de lado.

Mas a intervenção farmacológica é apenas uma das opções terapêuticas actualmente existentes para o tratamento da angina instável. Como dissemos no início deste capítulo, o tratamento farmacológico é o que é na generalidade consensual; o que fazer depois de iniciado o tratamento farmacológico, relativamente à programação de atitudes invasivas no diagnóstico e tratamento destas afecções, é já francamente menos claro e definitivo.

Embora o tratamento médico na angina instável seja dirigido para o alívio da sintomatologia, e para a protecção contra o desenvolvimento de enfarte do miocárdio e morte, pelo menos em 13% dos casos esses objectivos não são conseguidos, mantendo-se os doentes instáveis com isquemia recorrente após a admissão hospitalar. Além disso, a revisão dos dados de mais de 2.000 doentes, correspondentes a dez das séries mais representativas, identificou para este tipo de intervenção terapêutica, uma mortalidade ao fim de um ano

na ordem dos 10%, com taxa combinada de enfarte e morte correspondendo a 21%.

Justifica-se por isso equacionar as alternativas terapêuticas a uma atitude expectante associada a uma adequada intervenção farmacológica, procurando identificar quais as que se associam à evolução clínica mais favorável, e a melhores resultados a médio e longo prazo.

A comparação entre os resultados da terapêutica farmacológica e a angioplastia, levada a cabo no estudo RITA-2 ¹⁷⁵, evidenciou que em doentes com doença coronária passível de ser tratada por angioplastia ou por tratamento médico, a intervenção precoce com angioplastia estava associada a melhoria sintomática mais acentuada, particularmente nos doentes com angina mais severa. Dos 504 doentes randomizados para PTCA, 6,3% faleceu ou teve enfarte do miocárdio não fatal, 7,9% teve necessidade de CABG, e 11,1% necessitou de angioplastia não randomizada; dos 514 doentes randomizados para tratamento médico, 3,3% faleceu ou teve enfarte do miocárdio, e 23% teve necessidade de ser submetido a um gesto de revascularização durante o *follow-up*, principalmente por agravamento dos sintomas.

Os resultados obtidos com a cirurgia de revascularização miocárdica na angina instável não se afastam de forma significativa dos obtidos com a angioplastia coronária, associando-se a taxas de mortalidade entre os 1,8% e os 7,7%, e de enfarte entre os 1% e os 17% ^{176 177}. É certo que as populações não são comparáveis, uma vez que a incidência de compromisso multiarterial é mais frequente no grupo sujeito a cirurgia, que também apresenta pior função ventricular esquerda. O estudo RITA ¹⁷⁸, um dos mais importantes estudos randomizados que avaliou comparativamente a eficácia da angioplastia e da cirurgia no tratamento dos síndromes anginosos, não mostrou diferenças significativas relativamente ao risco de morte ou enfarte do miocárdio, mas evidenciou que o grupo submetido a cirurgia tinha menor incidência de angina e menor número de procedimentos diagnósticos ou terapêuticos do que os doentes tratados por angioplastia, durante os primeiros 2 anos de *follow-up*.

Desta informação resulta que existem várias opções terapêuticas para o tratamento da angina instável, com resultados que não são extraordinariamente diferentes entre si. A eficácia na determinação da sobrevida livre de sintomas associada à diferente agressão física que cada atitude condiciona, podem ser os determinantes na definição da melhor estratégia a utilizar em cada caso.

Há no entanto um outro problema, marginal à decisão sobre a atitude terapêutica a instituir, que se refere à definição da estratégia relativa à revascularização percutânea. São reconhecidos a enorme divulgação da angioplastia coronária, os resultados progressivamente melhores por ela conseguidos, a pequena agressão física que condiciona, e a rapidez de orientação terapêutica que determina. Por esses e outros factos, assumiu-se que a angioplastia poderia ser considerada como a estratégia preferencial em todos os casos de angina instável desde que houvesse condições anatómicas

para a sua concretização, relegando para segundo lugar a cirurgia, e utilizando apenas o tratamento médico como ponte para a realização da angioplastia.

Em oposição a esta orientação manteve-se outra mais conservadora, que, assumindo todos os doentes com angina instável como candidatos apenas a terapêutica farmacológica, reservava as atitudes de revascularização percutânea ou cirúrgica para os casos em que a estabilização clínica não era possível apenas com o tratamento médico.

Analisemos cada uma destas alternativas.

TRATAMENTO CONSERVADOR vs TRATAMENTO INVASIVO

Apesar de os mecanismos envolvidos na inibição da agregação plaquetária e da formação do trombo, permitirem o restabelecimento do fluxo anterógrado em coronárias parcial ou totalmente ocluídas, e promoverem por isso melhoria da sobrevida e diminuição da recorrência de enfarte, a estenose coronária residual pode tornar-se a responsável por um curso clínico desfavorável, condicionando o aparecimento de isquemia, enfarte, e mesmo morte. Como resultado desta constatação, surgiu um interesse crescente na utilização por rotina da angiografia coronária nos vários síndromes isquêmicos agudos, associada sempre que anatomicamente possível a atitudes de revascularização percutânea, na esperança de ao melhorar as condições anatómicas, condicionar a redução do risco de desenvolvimento de eventos cardíacos adversos.

O crescimento do número de laboratórios de hemodinâmica e de técnicos diferenciados, o aumento da expectativa relativamente ao controlo e tratamento da doença por parte dos doentes e seus familiares, e os bons resultados clínicos imediatos através de um método em que cada vez mais clínicos acreditam, e que viabiliza um tratamento "mais rápido", poderão ter sido algumas das condições que justificaram a expansão da utilização da angioplastia como método de eleição para o tratamento da angina instável.

Interessava portanto validar cientificamente essa orientação clínica, que ia ganhando progressivamente maior número de adeptos.

Dois grandes estudos procuraram avaliar a eficácia relativa de duas atitudes no tratamento dos síndromes coronários agudos: a "agressiva" e a "conservadora".

O estudo TIMI IIIB ¹⁷² randomizou quase 1.500 doentes para um estudo 2x2 factorial, comparando a utilização do t-PA vs placebo, e a estratégia precocemente invasiva, vs estratégia precocemente conservadora, no tratamento de doentes com enfartes sem ondas Q, ou com angina instável. O *end point* primário (morte, enfarte do miocárdio, ou falha de efeito terapêutico aos seis meses) para a comparação t-PA-placebo, ocorreu em 54,2% nos doentes tratados com t-PA, e em 55,5% dos doentes tratados com placebo (p=NS); e o enfarte foi mais frequente no grupo tratado com t-PA (7,4%) do que no tratado com placebo (4,9%, p=0.04). O *end point* (morte, enfarte ou presença de isquemia num teste de esforço limitado por sintomas às 6 semanas) para a comparação das duas estratégias, ocorreu em 18,1% dos doentes incluídos no grupo da estratégia conservadora, e em 16,2% dos doentes submetidos a estratégia precocemente invasiva (p=NS), o que

evidenciou, para taxas globais de mortalidade e enfarte ou reenfarte de respectivamente 2,4% e 6,3% às 6 semanas, uma eficácia relativa idêntica.

Estes resultados permitiram aos seus autores concluir que na angina instável e nos enfartes sem Q, a utilização de um agente trombolítico associado à terapêutica convencional não é benéfica, podendo mesmo ser prejudicial, e que a utilização de estratégias invasiva ou conservadora, relativamente à realização de coronariografia e posterior revascularização por angioplastia, apresentam eficácia semelhante. A avaliação feita ao fim do primeiro ano no mesmo grupo de doentes ¹⁷⁹ revelou que a incidência de morte ou enfarte do miocárdio foi semelhante nos doentes tratados com t-PA ou placebo, e nos doentes tratados por qualquer uma das duas estratégias, invasiva ou conservadora (12,4% vs 10,6%: $p=0,24$, e 10,8% vs 12,2%: $p=0,42$, respectivamente). À estratégia precocemente invasiva associou-se maior taxa de revascularização por angioplastia, mas a taxa de revascularização por cirurgia foi semelhante nas duas estratégias. O tempo de internamento hospitalar, o consumo de fármacos anti-isquémicos e a taxa de reinternamento foi menor no grupo que beneficiou da estratégia precocemente invasiva. De referir que a angioplastia foi realizada a 444 doentes antes da alta hospitalar, com elevada taxa de sucesso (96,1%), e baixa taxa de complicações (EM 2,7%, CABG 1,4%, morte 0,5%), tendo apenas 28% dos doentes tido necessidade de repetir um acto de revascularização ao fim de um ano ¹⁸⁰.

O outro estudo, publicado em 1998, que se revestiu de marcado interesse clínico, foi o VANQWISH (Veterans Administration Non-Q-Wave Infarction Strategies in-Hospital Trial) ¹⁸¹. Este estudo randomizado, que estudou 920 doentes, avaliou a eficácia relativa das estratégias invasiva e conservadora no tratamento de doentes com enfarte sem ondas Q, concluindo que a estratégia precocemente invasiva se associa a uma maior incidência de morte ou enfarte não fatal, antes da alta hospitalar, ao primeiro mês, e ao fim do primeiro ano, não tendo sido no entanto encontrada diferença na mortalidade global, durante o período de *follow-up* (23 meses).

Parece pertinente concluir destes 2 estudos, que sob o ponto de vista do tamanho da amostra, e das rigorosas condições metodológicas em que foram realizadas, devem ser considerados como estudos de referência, pois a decisão por uma opção terapêutica que inclua a realização de atitudes invasivas, sem que existam as condições clínicas que as tornem obrigatórias, se associa a resultados piores, e no máximo semelhantes, aos atingidos pela intervenção terapêutica convencional. Estas conclusões tornariam absolutamente inapropriada a linha de orientação terapêutica mais agressiva, que no entanto tem ganho maior número de adeptos na Europa e nos Estados Unidos da América ^{180,182}.

Na verdade, estes estudos foram realizados em condições que se afastam consideravelmente daquelas que estão actualmente disponíveis. Desde a realização do estudo TIMI IIIB grandes melhoramentos foram conseguidos na área da angioplastia, tais como a grande divulgação e oferta de *stents* intracoronários, e a disponibilização de novos esquemas terapêuticos, de que se destaca a utilização dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa. Existe portanto a necessidade de reavaliar a situação tendo em conta

estes novos apoios à angioplastia, e redefinir a estratégia mais adequada para o tratamento dos síndromes isquémicos agudos.

Com esse objectivo, está em curso o TACTICS-TIMI 18 Trial (The Treat Angina with Aggrastat and Determin Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy Trial) ¹⁸³, que é um estudo randomizado internacional, multicêntrico, que está a avaliar a eficácia clínica das estratégias precocemente invasiva e precocemente conservadora em pacientes com angina instável ou enfartes sem ondas Q, tratados com tirofiban, heparina e aspirina. Os doentes são randomizados para uma estratégia invasiva, envolvendo cateterismo cardíaco entre as 4 e as 48 horas, e revascularização por angioplastia ou por cirurgia sempre que seja anatomicamente viável, vs uma estratégia conservadora em que o doente só faz cateterismo se surgir angina recorrente em repouso, ou evidência de isquemia indutível. O *end point* primário é constituído por morte, enfarte do miocárdio, ou re-hospitalização por síndrome isquémico agudo, nos seis meses de seguimento clínico.

Um sub-estudo do TACTICS-TIMI 18 Trial está também em curso ¹⁸⁴, com a intenção de avaliar comparativamente estas duas estratégias, relativamente a dados de natureza económica, a critérios associados à qualidade de vida relacionada com a saúde, e à relação custo/benefício.

Sabemos já dos resultados dos primeiros estudos que a diminuição do tempo de internamento, a menor necessidade de utilização de fármacos, e a diminuição da necessidade de re-hospitalização, favorecem nitidamente a estratégia da intervenção invasiva precoce. Falta-nos agora saber se os novos métodos de intervenção associados à angioplastia na era actual, como os *stents* intracoronários e a utilização dos inibidores da GP IIb/IIIa, interferem de forma positiva nos resultados imediatos, a médio e longo prazo, do tratamento de doentes com angina instável, utilizando uma estratégia precocemente invasiva. O futuro próximo também nos dirá qual das estratégias é a mais adequada em termo da rentabilização de recursos económicos, e qual das duas contribui de forma mais significativa para a melhoria da qualidade de vida dos doentes.

Neste momento, e tendo em conta todos estes considerandos, que passam pelos excelentes resultados obtidos com a intervenção precoce, e os melhoramentos na angioplastia e no ambiente farmacológico que a rodeia, podemos dizer que a intervenção precoce tem condições indiscutíveis para a concretização de bons resultados, mas as certezas e a definição da melhor estratégia só surgirão num futuro que se adivinha próximo.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro J. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988;77:1213-1220
- 2 Heng MK, Norris RM, Singh BM, Partridge JB. Prognosis in unstable angina. *Br Heart J* 1976;38:921-925
- 3 Fowler NO. "Preinfarctional" angina: A need for an objective definition and for a controlled clinical trial of its management. *Circulation* 1971;44:755-758
- 4 Chen L, Chester MR, Crook R, Kaski JC. Differential progression of complex culprit stenosis in patients with stable and unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:597-603
- 5 The principal Investigators of CASS and their Associates. The National Heart, Lung and Blood Institute Coronary Artery Surgery Study (CASS). *Circulation* 1981;63 (suppl I):I-1 - I-81
- 6 Thieme T, Wernecke KD, Meier R, Brandenstein E, Habedank D, Hinz A, Felix SB, Braumann G, Kleber FX. Angioscopic evaluation of atherosclerotic plaques: Validation by histomorphologic analysis and association with stable and unstable coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1-6
- 7 Hodgson J, Reddy KG, Suneja R, Nair RN, Lesnfsky EJ, Sheehan HM. Intracoronary ultrasound imaging: Correlation of plaque morphology with angiography, clinical syndrome and procedural results in patients undergoing coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:35-44
- 8 Feyter P, Okazy Y, Baptista J, Escaned J, Di Mario C, Jaegere P, Serruys P, Roelandt J. Ischemia-related lesion characteristics in patients with stable or unstable angina. A study with intracoronary angioscopy and ultrasound. *Circulation*. 1995;92:1408-1413
- 9 Bernard J, Gersh et al. Chronic ischemic heart disease. Adult Clinical Cardiology Self-Assessment Program (ACCSAP) (Produced by ACC and AHA) 1997-1998. 3.5-3.45
- 10 National Center for Health Statistics: Vital and health statistics: Detailed diagnosis and procedures for patients discharged from short stay hospitals. Hyattsville, MD, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Series 13, n°90, 1987
- 11 Gazes PC, Mobly FM, Faris HM, Duncan RC, Humphries GB: Pre-infarctional (unstable angina)- an prospective study-10 year follow-up. Prognostic significance of electrocardiographic changes. *Circulation* 1973;48:331-337
- 12 Braunwald E.: Unstable angina. A classification. *Circulation*. 1989;80:410-413
- 13 Rizik D, Healy S, Margulis A, Vandam D, Bakaliar D, Timmis G, Grines C, O'Neill W, Schreiber T. A new clinical classification for hospital prognosis of unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995;75:993-997
- 14 Fuster V, Badimon L, Badimon J, et al: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242-250,310-318

-
- 15 Fuster V, Lewis A: Conner Memorial Lecture: Mechanisms leading to myocardial infarction: Insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994;90:2126-2146
- 16 Davies MJ: A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation* 1990;82 (suppl II):II-38-II-46
- 17 Fernandez-Ortiz A, Badimon J, Falk E, et al: Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: Implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1562-1569
- 18 Prins MH, Hirsh J: A critical review of the relationship between impaired fibrinolysis and myocardial infarction. *Am Heart J* 1991;122:545-551
- 19 Wilhelmsem L: thrombocytes and coronary artery disease.[edit]. *Circulation* 1991;84:936-938
- 20 Villerson JT, Golino P, Eidt J, campbell WB, Buja M. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions: experimental evidence and potential clinical implications. *Circulation* 1989;80:198-205
- 21 Mann JM, Kaski JC, Pereira WI, ramires JA, Pileggi F. Histological patterns of atherosclerotic plaques in unstable angina patients vary according to clinical presentation. *Heart* 1998;80:19-22
- 22 Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, et al: Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS): Cass Participating Investigators and Staff. *J Am Coll Cardiol*.1993;22:1141-1154
- 23 Bisset JK, Ngo WL, Wyeth RP, et al and the POSCH Group: Angiographic progression to total coronary occlusion in hiperlipidemic patients after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990; 66:1293-1297
- 24 Kennon S, Suliman A, MacCallum PK., Ranjadayan K, Wilkinson P, Timmis AD. Clinical characteristics determining the mode of presentation in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:2018-2020
- 25 Campeau L. Grading of angina pectoris [letter]. *Circulation* 1976; 54:522-523
- 26 Schuster EH, Bulkley B: Early pos-infarction angina: Ischemia at a distance and ischemia in the infarct zone. *N Engl J Med* 1981;305:1101-1105
- 27 Theroux P, Morissette D, Juneau M, de Guise P, Pelletier G, Waters D. Influence of fibrinolysis and percutaneous transluminal coronary angioplasty on the frequency of ventricular premature complexes *Am J Cardiol* 1989;63:797-801
- 28 The GISSI-3 APPI Study Group. Early and six-month outcome in patients with angina pectoris early after myocardial infarction (the GISSI-3 APPI [angina precoce pos-infarto] study. *Am J Cardiol* 1996;78 (11):1191-1197
- 29 Bosch X, Theroux P, Waters DD, Pelletier GB, Roy D. Early posinfarction ischemia: clinical, angiographic, and prognostic significance. *Circulation*1987;75:988-995
- 30 Bosch X, Theroux P, Pelletier GB, Sanz G, Roy D, Waters D. Clinical and angiographic features and prognostic significance of early postinfarction angina with and without electrocardiographic signs of transient ischemia. *Am J Med* 1991;91(5): 493-501
- 31 Favaloro RG. Critical analysis of coronary artery bypass graft surgery: A 30-year journey. *J Am Coll Cardiol* 1998;31 (suppl B):1B-63B
- 32 King III SB. The development of interventional cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1998;31 (suppl B):64B-88B

-
- 33 Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, Cheitlin MD, Concannon CA, Cowan M, Edwards C, Fuster V, Goldman L, Green LA, Grines CL, Lytle BW, McCauley KM, Mushlin AI, Rose GC, Smith III EE, Swain JA, Topol EJ, Willerson JT. Diagnosing and managing unstable angina. *Circulation* 1994;90:613-622
- 34 Vakil RJ. Intermediate coronary syndrome. *Circulation* 1961; 24:557-571
- 35 Wood P. Acute and subacute coronary insufficiency. *Br Med J* 1961;1:1779-1782
- 36 Heng MK, Norris RM, Singh BM, partridge JB. Prognosis of unstable angina. *B Heart J* 1976;38:921-925
- 37 Nordlander R, Nyquist O. patients treated in a coronary care unit without acute myocardial infarction: identification of high risk subgroup for subsequent myocardial infarction and/or cardiovascular Death. *B Heart J* 1979;41:647-653
- 38 Mulcahy R, Daly L, Graham I, Hickey N, O'Donoghue S, Owens A, Ruane P, Tobin G. Unstable angina: natural history and determinants of prognosis. *Am J Cardiol* 1981;48:525-528.
- 39 Olson HG, Lyons KP, Aronow WS, Stinson PJ, Kuperus J, Waters HJ. The high-risk angina patient. Identification of clinical features, hospital course, electrocardiography and technetium-99 m stannous pyrophosphate scintigraphy. *Circulation* 1981;64:674-684
- 40 Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour J, joly P, Lévy G, Pelletier E, Juneau M, Staziak J, DeGuise P, Pelletier GB, Rinzler D, Watwers DD. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319:1105-1111
- 41 Heng MK, Norris RM, Singh BM, partridge JB. Prognosis of unstable angina. *B Heart J* 1976;38:921-9259
- 42 Mulcahy R, Daly L, Graham I, Hickey N, O'Donoghue S, Owens A, Ruane P, Tobin G. Unstable angina: natural history and determinants of prognosis. *Am J Cardiol* 1981;48:525-528
- 43 Betriu A, Heras M, Cohen M, Fuster V. Unstable angina: outcoming accoprding to clinical presentation. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1659-1663
- 44 Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, Cheitlin MD, Concannon CA, Cowan M, Edwards C, Fuster V, Goldman L, Green LA, Grines CL, Lytle BW, McCauley KM, Mushlin AI, Rose GC, Smith III EE, Swain JA, Topol EJ, Willerson JT. Diagnosing and managing unstable angina. *Circulation* 1994;90:613-622
- 45 Owa M, Origasa H, Saito M. Predective validity of the Braunwald classification of unstable angina for angiographic findings, short-term prognoses, and treatment selection. *Angiology* 1997;48:663-671
- 46 Borzak S, Cannon CP, Kraft PL, Douthat L, Becker RC, palmeri ST, Henry T, Hochman JS, Fuchs J, Antman EM, McCabe C, Braunwald E. Effects of prior aspirin and anti-ischemic therapy on outcome of patients with unstable angina. TIMI 7 Investigators. Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia. *Am J Cardiol* 1998;81:678-681
- 47 Van Domburg RT, van Miltenburg-van Zijl AJ, veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: Good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1534-1539
- 48 Bazzino O, Diaz R, tajer C, paviotti C, Mele E, Trivi M, Piombo A, Prado AH, Paolasso E. clinical predictors of in-hospital prognosis in unstable angina: ECLA 3. The ECLA Collaborative Group. *Am Heart J* 1999;137:322-33
- 49 Holmvang L, Lüscher MS, Clemmensen P, Thygesen K, Grande P. Very early risk stratification using combined ECG and biochemical assesement in patients with unstable

coronary artery disease (A Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia [TRIM] Substudy). *Circulation* 1998;98:2004-2009

50 Van Domburg RT, van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: Good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1534-

51 van Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PM. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1286-1292

52 Gazes PC, Mobly FM, Faris HM, Duncan RC, Humphries GB: Pre-infarctional (unstable angina)- an prospective study-10 year follow-up. Prognostic significance of electrocardiographic changes. *Circulation* 1973;48:331-337

53 Savioti S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Mafriaci A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TV, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic Value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999 ;281:707-713

54 Patel DJ, Knight CJ, Holdright DR, Mulcahy D, clarke D, Wright C, Purcell H, Fox KM. Long-term prognosis in unstable angina. The importance of early risk stratification using continuous ST segment monitoring. *Eur Heart J* 1998;19:240-249

55 Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW, Pearce DJ, Diver DJ, Kells C, Feldman T, williams M, Gibson RS, Kronenberg MW, Ganz LI, Anderson HV, Braunwald E. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:133-140

56 Savioti S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Mafriaci A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TV, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic Value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999 ;281:707-713

57 Patel DJ, Holdright DR, Knight CJ , Mulcahy D, Thakrar B, Wright C, Sparrow J, Wicks M, Hubbard W, Thomas R, Sutton GC, Hendry G, Purcell H, Fox KM. Early continuous ST segment monitoring in unstable angina: prognostic value additional to the clinical characteristics and the admission electrocardiogram. *Heart* ;75:222-228

58 Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, Mellits ED, Gerstenblith G. Silent ischemia as a marker for early unfavorable outcomes in patients with unstable angina. *N Engl J Med* 1986;314:1214-1219

59 Katus HA, Rempis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G, Noe A, Matern G, Kuebler W. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction *Circulation* 1991;83:902-912

60 Katus HA, Rempis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W,. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and non reperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1991;67:1360-1367

61 Van de Werf F. Cardiac troponins in acute coronary syndromes (editorial). *N Engl J Med* 1996;335:1388-1889

62 Stubbs B, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M. Prospective study of the role of cardiac troponin T in patients admitted with unstable angina. *BMJ* 1996;313:262-264

63 Müller-Bardorff M, Freitag H, Scheffold T, Rempis A, Kübler W, Katus HA. Development and characterization of a rapid assay for bedside determinations of cardiac troponin T. *Circulation* 1995;92:2869-2875

64 Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW, Pearce DJ, Diver DJ, Kells C, Feldman T, williams M, Gibson RS, Kronenberg MW, Ganz LI, Anderson HV, Braunwald. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and

conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* ; 89:1545-1556

65 Atman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fisher JA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342-1349

66 Lüscher MS, Thygesen K, Ravkilde J, Heickendorff L, for the TRIM Study Group. Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997;96:2578-2585

67 Galvani M, Ottani F, Ferrini D, Ladenson JH, Destro A, Caccos D, Rusticali F, Jaffe AS. Prognostic influence of elevated values of cardiac Troponin I in patients with unstable angina. *Circulation* 1997;95:2053-2059

68 Lindahl B, Venge Per, Wallentin L; for the FRISC Study Group. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996;93:1651-1657

69 Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, O'Hanesian MA, Wagner GS, Kleiman NS, Harrel FE, Califf RM, Topol EJ, Lee KL, for the GUSTO-IIa Investigators. Cardiac troponin T for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1996;335:1333-1341

70 Galvani M, Ottani F, Ferrini D, Ladenson JH, Destro A, Caccos D, Rusticali F, Jaffe AS. Prognostic influence of elevated values of cardiac Troponin I in patients with unstable angina. *Circulation* 1997;95:2053-2059

71 Olatidoye AG, Wu AH, Feng YJ, Waters D. Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. *Am J Cardiol* 1998;81:1405-1410

72 Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;65:168-172

73 de Beer FC, Hind CR, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. *Br Heart J* 1982;47:239-243

74 Rebuzzi Ag, Quaranta G, Liuzzo G, Caligiuri G, Lanza GA, Gallimore JR, Grillo RL, Cianflone D, Biasucci LM, Maseri A. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998;82:715-719

75 Marrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-1465

76 Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys A, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-424

77 Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Buffon A, Summaria F, Ginnetti F, Fadda G, Maseri A. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; 99:855-860

78 Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349:462-466

- 79 Haverkate F, Thompson SG, Duckert F. Haemostasis factors in angina pectoris; relation to gender, age and acute-phase reaction. Results of the ECAT Angina Pectoris Study Group. *Thromb Haemost* 1995;73:561-567
- 80 (Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fisher HG, Lövel H, Döring A, Hutchinson WL, Pepys M B. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. *Circulation* 1999;99:237-242
- 81 Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-979
- 82 Curzen NP, Patel DJ, Kemp M, Hooper J, Knight CJ, Clarke D, Wright C, Fox KM. Can C reactive protein or troponins T and I predict outcome in patients with intractable unstable angina? *Heart* 1998;80:23-27
- 83 Oltrona L, Ardissino D, Merlini PA, Spinola A, Chiodo F, Pezzano A. C-reactive protein elevation and early outcome in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997;80:1002-1006
- 84 Benamer H, Steg PG, Benessiano J, Vicaut E, Gaultier CJ, Boccara A, Aubry P, Nicaise P, Brochet E, Juliard JM, Himbert D, Assayag P. Comparison of the prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998;82:845-850
- 85 Liuzzo G, Pepys MB. C-reactive protein and serum amyloid A protein in unstable angina. *N Engl J Med* 1995; 332:398-400 [reply to the editor]
- 86 Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al: Haemostatic function and ischaemic heart disease: Principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet*.1986 ;ii:533-537
- 87 Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987;258:1183-1186
- 88 Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb* 1994;14:54-59
- 89 Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 1995;332:635-641
- 90 Montalescot G, Philippe F, Ankri A, Vicaut E, et al, for the French Investigators of the ESSENCE Trial. Early increase of von Willebrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1998;98:294-299
- 91 Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984;310:1137-1140
- 92 Freeman MR, Williams AC, Chrischold RJ, Armstrong PW. Intracoronary thrombus and complex morphology in unstable angina. Relation to timing to angiography and in hospital cardiac events. *Circulation* 1989;80:17-23
- 93 Ardissino D, Merlini PA, Gamba G, Barberis P, Demicheli G, Testa S, Colombi E, Poli A, Fèveau R, Montemartini C. Thrombin activity and early outcome in unstable angina pectoris. *Circulation* 1996;93:1634-1639
- 95 Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT) Research Group. Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomized, double blind, placebo controlled comparison of recurrent ischemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. Report of The Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT) Research Group. *Br Heart J* 1986;56:400-413

-
- 97 Knight C, Panesar M, Wilson D, Chronos N, Patel D, Fox K, Goodall AH. Different effects of calcium antagonists, nitrates and β blockers on platelet function. *Circulation* 1997;95:125-132
- 98 Sham PK, Forrester JS. pathophysiology of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 1991;68(suppl C): 16C-23C.
- 99 Falk E. Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 1989;63(suppl E):114E-120E
- 100 Lewis HD, Davies JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE, Schnaper HW, LeWinter MM, Inares E, Pouget JM, Sabharwal SC, Chesler E, DeMots H. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983;309:396-403
- 101 Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour J, Joly P, Lévy G, Pelletier E, Juneau M, Staziak J, DeGuisse P, Pelletier GB, Rinzler D, Watvers DD. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319:1105-1111
- 102 The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary disease. *Lancet* 1990;336:827-830
- 103 Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie JK, Frogatt, GM, Holder DA, Jablonsky G, Kostuk WJ, Melendez LJ, Myers MG, Sackett DL, Sealy BJ, Tanser PH. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. *N Engl J Med* 1985;313:1369-1375
- 104 Beekhuizen H, van Furth R. Monocyte adherence to vascular endothelium. *J Leukoc Biol*. 1993;54:363-378
- 105 Rosenfeld ME, Pestel E. cellularity of atherosclerotic lesions. *Cor Art Dis*. 1994;5:189-197
- 106 Weber C, Erl W, Pietsch A, Weber PC. Aspirin inhibits nuclear factor κ B mobilization and monocyte adhesion in stimulated human endothelial cells. *Circulation*. 1995; 91:1914-1917
- 107 Balsano F, Rizzon P, Violi F, Scrutinio D, Cimminiello C, Aguglia F, Pasoti C, Rudelli G, and the Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile Group. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled Multicenter Clinical Trial. *Circulation* 1990;82:17-26
- 108 Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, Panak E, Roberts RS, Sicurella J, Turpie AGG, and the CATS groups: The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;2:1215-1220
- 109 CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329-1339
- 110 Collier BS. Blockade of platelet GPIIb/IIIa receptors as an antithrombotic strategy. *Circulation*. 1995;92:2373-2380
- 111 The EPIC Investigators: Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330:956-961
- 112 The EPILOG Investigators: Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* ;336:1689-1696
- 113 The CAPTURE Investigators: randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina. *Lancet* 1997;349:1429-1435
- 114 The RAPPORT Investigators: randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;98:734-741

115 The IMPACT-II Investigators: Randomized, placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. Itegrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis II. *Lancet* 1997;349:1422-1428

116 The RESTORE Investigators: Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blokade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997;96:1445-1453

117 Simoons ML, de Boer MJ, van den Brand MJ, van Miltenburg AJ, Hoorntje JC, Heyndricks GR, van der Wieken LR, de Bono D, Rutsch W, Schaible TF. Randomized trial of a GP IIb/IIIa platelet receptor bloker in refractory unstable angina. European Cooperative Study Group. *Circulation* 1994;89:596-603

118 The PURSUIT trial investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998;339:436-443

119 The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998;338:1498-1505

120 The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Sintomes (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;338:1488-1497

121 The PARAGON Investigators. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. *Circulation* 1998;97:2386-2395

122 Theroux P, Kouz S, Roy L, Knudtson ML, Diodati JG, Marquis JF, Nasmith J, Fung AY, Boudreault JR, Delage F, Dupuis R, Kells C, Bokslag M, Steiner B, Rapold HJ; on Behalf of the Investigators of The Canadian Lamifiban Study. Platelet membrane receptor glycoprotein IIb/IIIa antagonism in unstable angina. *Circulation* 1996;94:899-905

123 Ault KA, Mitchell J, McCahan J, Tracy RP, Novotny WF, Reimann JD, Braunwald E. Platelet activation in patients after an acute coronary syndrome: results from the TIMI-12 trial. Thrombolise in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:634-639)

124 The TIMI 12 Trial Investigators. Randomized Trial of an oral Platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, sibrifiban, in patients after an acute coronary syndrome. *Circulation* 1998;97:340-349

125 Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981;1:1225-1228

126 Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, Cheilin MD, Concannon CA, Cowan M, Edwards C, Fuster V, Goldman L, Green LA, Grines CL, Lytle BW, McCauley KM, Mushlin AI, Rose GC, Smith III EE, Swain JA, Topol EJ, Willerson JT. Diagnosing and managing unstable angina. *Circulation* 1994;90:613-622

127 The SCATI Group. Randomized controlled trial of subcutaneous calcium-heparin in acute myocardial infarction. *Lancet* 1989;2:182-186

128 Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A Meta-analysis. *JAMA* 1996;276:811-815

129 Granger CB, Miller JM, Bovill EG, Gruber A, Tracy RP, Krucoff MW, Green C, Berrios E, Harrington RA, Ohman EM, Califf RM. Rebound increase in trombin generation and activity after cessation of intravenous heparin in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:1929-1935

-
- 130 Theroux P, waters D, Lam J, Juneau M, McCans J. Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. *N Engl J Med* 1992;327:141-145
- 131 Homer E, Lindhal U, Backstrom G, et al. Anticoagulant activities and effect of platelets of a heparin fragment with high affinity for antithrombin. *Thromb Res* 1980;18:861-869
- 132 Melandri G, Semprini F, Cervi V, et al. Benefit of adding low molecular weight heparin to the conventional treatment of stable angina pectoris. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 1993;88:2517-2523
- 133 Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, Cerdá MA, Duronto EA, García CN, Daroca AM, Maunter B. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:313-318
- 134 Fragmin during instability in coronary artery disease (FRISC) study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996;347:561-568
- 135 Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AG, van der Meer J, Olaisson E, Undeland S, Ludwig K. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease study. *Circulation* 1997;96:61-68
- 136 Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, Langer A, Califf RM, Fox KA, Premmureur J, Bigonzi F, for the Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Copronary Events (ESSENCE) Study Group. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:447-452
- 137 Mark DB, Cowper PA, Berkowitz SD, Davison-ray L, DeLong ER, Turpie AG, Califf RM, Weatherley B, Cohen M. Economic assessment of low-molecular-weight heparin (Enoxaparin) versus unfractionated heparin in acute coronary syndromes patients. Results From the ESSENCE Randomized Trial. *Circulation* 1998;97:1702-1707
- 138 The Trombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A Trial Investigators. Dose-ranging trial of enoxaparin for unstable angina: Results of the TIMI 11A. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1474-1482
- 139 Fareed J, Callas D, Hoppensteadt DA, Lewis BE, Bick RL, Walenga JM. Antithrombin agents as anticoagulants and antithrombotics: implications in drug development. *Semin Hematol* 1999;36:42-56
- 140 Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med* 1991;324:1565-1574
- 141 Weitz JI, Huboda M, Massel Dmaraganore J, Hirsh J. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. *J Clin Invest.* 1990;86:385-391
- 142 Lefkovits J, Topol E. Direct thrombin inhibitors in cardiovascular medicine. *Circulation* 1994;90:1522-1536
- 143 Markwardt F. Development of hirudin as an antithrombotic agent. *Semin Thromb Hemost.* 1989;15:269-282
- 144 Scharf M, Engels J, Tripiet D, Primary structures of new " isohirudins". *FEBS Lett.* 1989;255:105-110
- 145 Talbot M. Biology of recombinant hirudin (CGP 39393): a new prospect in the treatment of thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 1989;15:293-301

-
- 146 Hofsteenge J, Stone SR, Donella-Deane A, Pinna LA. The effect of substituting phosphotyrosine for sulphotyrosine on the activity of hirudin. *Eur J Biochem.* 1990;188:55-59
- 147 Markwardt F. Development of hirudin as an antithrombotic agent. *Semin Thromb Hemost.* 1989;15:269-282
- 148 Talbot M. Biology of recombinant hirudin (CGP 39393): a new prospect in the treatment of thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 1989;15:293-301
- 149 Walenga JM, Pifarre R, Fareed J. Recombinant hirudin as an antithrombotic agent. *Drugs Future.* 1990;15:267-280
- 150 Klement P, Hirsh J, Maraganore J, Fenton J, Weitz J. Effects of heparin and hirulog on t-PA induced thrombolysis in a rat model. *Thromb Haemost.* 1992;68:64-67
- 151 Collen D, OM, Stassen JM, Kettner C, Shaw E. In vivo studies of a syntetic inhibitor of thrombin. *J Lab Clin Med.* 1982;99:76-83
- 152 Krupinski K, Breddin KN, Markwardt F, Haarmann W. Anti-thrombotic effects of three thrombin inhibitores in a rat model of laser-induced thrombosis. *Haemostasis* 1989;19:74-82
- 153 MrukJS, Chesebro JH, Webster MWI, Heras M, Grill DE, Fuster V. Hirudin markedly enhances thrombolysis with rt-PA. *Circulation* 1990;83:1048-1056
- 154 Haskel EJ, Prager NA, Sobel BE, Abenschein DR. relative efficacy of antithrombin compared with antiplatelet afents in accelerating coronary thrombolysis and preventing early reocclusion. *Circulation* 1991;83:1048-1056
- 155 Klement P, Hirsh J, Maraganore J, Fenton J, Weitz J. Effects of heparin and hirulog on t-PA induced thrombolysis in a rat model. *Thromb Haemost.* 1992;68:64-67
- 156 Gulba DC, Barthels M, Reil GH, Lichtlen PR. Thrombin/antithrombin III complex level as early predictor of reocclusion after successful thrombolysis. *Lancet* 1988;2:97
- 157 Walenga JM, Pifarre R, Fareed J. Recombinant hirudin as an antithrombotic agent. *Drugs Future.* 1990;15:267-280
- 158 Klement P, Hirsh J, Maraganore J, Fenton J, Weitz J. Effects of heparin and hirulog on t-PA induced thrombolysis in a rat model. *Thromb Haemost.* 1992;68:64-67
- 159 Fox I, Dawson A, Loynds P, EisnerJ, Findlen K, Lenn E, Hanson D, Mant T, Wagner J, Maraganore J. Anticoagulant activity of hirulog, a direct thrombin inhibitor, in humans. *Thromb Haemost.* 1993;69:157-163
- 160 Clarke RJ, Mayo G, Fitzgerald GA, Fitzgerald DJ. Combined administration of aspirin and a specific thrombin inhibitor in man. *Circulation* 1991;83:1510-1518
- 161 Sharma GVRK, Lapsley DE, Vita JA, Sharma S, Coccio E, Adelman B, Loscalzo J. safety and efficacy of hirulog, in patients with unstable angina. *Circulation* 1992;86 (Suppl I):I-386.Abstract
- 162 Lidon RM, Theroux P, Juneau M, adelman B, Maraganore J. Initial experience with a direct antithrombin, Hirulog, in unstable angina. Anticoagulant, antithrombotic and clinical effects. *Circulation* 1993;88:1495-1501
- 163 Topol EJ, Fuster V, Harrington RA, Califf RM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, Cohen M, Chapekis A, Gold HK, Tannenbaum MA. Recombinant hirudin for unstable angina pectoris. A multicenter, randomized angiographic trial. *Circulation* 1994;89:1557-1566

-
- 164 Fuchs J, Cannon CP, and the TIMI 7 Investigators. Hirulog in the treatment of unstable angina. Results of the Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia (TIMI) 7 Trial. *Circulation* 1995;92:727-733
- 165 The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb Investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;36:775-782
- 166 Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) Investigators. Comparison of the effects of two doses of recombinant hirudin compared with heparin in patients with acute myocardial ischemia without ST elevation. A pilot study. *Circulation* 1997;96:769-777
- 167 Golg HK, Torres FW, Garabedian HD, werner W, Jang IK, Khan A, hagstrom JN, Yasuda T, Leinbach RC, Newell JB, Bovil EG, Stump DC, Collen D. Evidence for a rebound coagulation phenomenon after cesation of a 4-hour infusion of a specific thrombin inhibitor in patients with unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1039-1047
- 168 Thrombin Inhibition in Myocardial Ischaemia (TRIM) study group. A low molecular weight, selective thrombin inhibitor, inogatran, vs heparin, in unstable coronary artery disease in 1209 patients. *Eur Heart J*.1997;18:1416-1425
- 169 Williams DO, Topol Ej, Califf RM, Roberts R, Mancini GB, Joelson JM, Ellis SG, Kleiman NS. Intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with unstable anngina pectoris. Results of a placebo-controlled, randomized trial. *Circulation* 1990;82:376-378
- 170 Freeman MR, langer A, Wilson RF, Morgan CD, Armstrong PW. Thrombolysis in unstable angina. Randomized double-blind trial ot t-PA and placebo. *Circulation* 1992;85:170-157
- 171 Schreiber TL, Rizik D, White C, Sherma GVRK, Cowley M, Macina G, Reddy PS, Kantounis L, Timmis GC, Margulis A, Bunnell P, Barker W, Sasahara A. Randomized trial of thrombolysis versus heparin in unstable angina. *Circulation* 1992;86:1407-1414
- 172 The TIMI IIIB Trial Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of eraly invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994;89:1545-1556
- 173The TIMI IIIA Investigators. Early effects of Tissue-Type Plasminogen activator added to conventional therapy on the culprit coronary lesion in patients presenting with ischemic cardiac pain at rest. Results of the Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI IIIA) Trial. *Circulation* 1993;87:38-52
- 174 Ambrose JA, Almeida OD, Sharma Sk, Torre SR, Marmur JD, Israel DH, ratner DE, Weiss MB, Hjemdahl-Monsen CE, Myler RK, et al, for the TAUSA Investigators. Adjunctive thrombolytic therapy during angioplasty for ischemic rest angina. Results of the TAUSA Trial. TAUSA Invbestigators. Thrombolysis and Angioplasty in Unstable angina trial. *Circulation* 1994;90:69-77).
- 175 RITA-2 trial participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet* 1997;350:461-468
- 176 Ahmed M, Thompson R, Seabra Gomes R, Rickards A, Yacoub M. Unstable angina. A clinico-artheriographic correlation and longterm results of early myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;79: 609)
- 177 Rahimtoola SH, Nunley D, Grunkemeier G, Tepley J, Lambert L, Starr A. Ten year survival after coronary bypass surgery for unstable angina. *N Engl J Med* 1983;308:676-681)
- 178 The RITA trial Investigators. Coronary angioplasty versus coronary bypass surgery: the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet* 1993;341:573-580),

179 Anderson HV, Cannon CP, Stone PH, Williams DO, McCabe CH, Knatterud GL, Thompson B, Willerson JT, Braunwald E. One-year results of Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIIB clinical trial. A randomized comparison of tissue-type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1643-1650

180 Williams DO, Braunwald E, Thompson B, Sharaf BL, Buller CE, Knatterud GL. Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in unstable angina and non-q-wave myocardial infarction. Observations from the TIMI IIIB Trial. *Circulation* 1996;94:2749-2755

181 Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, Wexler LF, Kleiger RE, Pepine CJ, Ferry DR, Chow BK, Lavori PW. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998;339:1785-1792

182 Van de Werf F, Topol EJ, Lee KL, et al. Variation in patients management and outcomes for acute myocardial infarction in the United States and other countries: results from the GUSTO Trial. *JAMA* 1995;273:1586-1591

183 Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Robertson DH, Gormley CJ, Braunwald E. Invasive versus conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction following treatment with tirofiban: rationale and study design of the international TACTICS-TIMI 18 Trial. Treat Angina with Aggrastat and Determin Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy. Thrombolysis In Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1998;15:731-736

184 Weintraub WS, Culler SD, Kosinski A, Becker ER, Mahoney E, Burnette J, Spertus JA, Feeny D, Cohen DJ, Krumholz H, Ellis SG, Demopoulos L, Robertson D, Bobbuzzi SJ, Barr E, Cannon CP. Economics, health-related quality of life, and cost-effectiveness methods for TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determin Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)-TIMI 18 trial. *Am J Cardiol* 1999;83:317-322

IV. ANGIOPLASTIA CORONÁRIA NA ANGINA INSTÁVEL

Introdução

Das incertezas do passado às esperanças do futuro

***Stents* intracoronários**

Terapêutica antitrombótica

***Stents* e novos fármacos antitrombóticos**

IV. ANGIOPLASTIA CORONÁRIA NA ANGINA INSTÁVEL

INTRODUÇÃO

Os objectivos do tratamento na doença coronária, são os de aliviar a sintomatologia e diminuir o risco de morte e de enfarte não fatal. Escolher entre terapêutica médica, angioplastia e revascularização cirúrgica, representa em muitos dos casos uma decisão difícil, que apenas os resultados dos estudos realizados, e a informação sistematizada já existente, permitem ajudar a resolver.

Os doentes internados com o diagnóstico de angina instável, mas sem isquemia recorrente e facilmente estabilizados com terapêutica médica, apresentam um perfil de risco favorável, e associam-se normalmente a bom prognóstico. Nesses, a opção por uma atitude terapêutica conservadora parece razoável, sobretudo se o teste de esforço se revelar negativo. Se se identificam alterações electrocardiográficas associadas a isquemia, ou os métodos de imagem identificarem áreas de perfusão inadequada, existirá indiscutivelmente uma estenose coronária significativa, e a opção terapêutica dependerá do nível do trabalho cardíaco para o qual surgem as alterações referidas. Se aparecerem para um baixo nível de esforço, a realização de estudo angiocoronariográfico parece indiscutível, e a orientação para terapêutica de revascularização miocárdica o seu principal objectivo. Parece claro que esta deva ser também a estratégia a seguir quando não seja atingida a estabilidade clínica pretendida, ou sejam identificados critérios clínicos de risco elevado ¹.

Sistematizando, e tendo em conta o que foi referido na secção correspondente à avaliação do risco e definição de prognóstico, serão candidatos a estratégia agressiva os doentes com angina precoce pós enfarte, aqueles que apresentem instabilidade *persistente* sob terapêutica médica, e os que tiverem evidência de manifestações isquémicas para um baixo nível de trabalho cardíaco.

As elevadas taxas de mortalidade (3% a 10%) e de enfarte não fatal (5% a 15%) observadas em doentes com angina instável, apesar de um correcto tratamento farmacológico, e adequado controlo das manifestações clínicas, atestam a gravidade deste síndrome, e traduzem o mau prognóstico a ele associado ^{2 3 4 5}.

A importância destes números deu suporte à necessidade de se encontrarem opções terapêuticas alternativas, que além de controlarem a sintomatologia modulassem a evolução clínica a curto, médio e longo prazo.

A angioplastia coronária, identificada no início dos anos 80 como método de revascularização alternativo à cirurgia num número limitadíssimo de condições anatómicas e clínicas, atingiu nos anos 90 o estado de maturidade, alargando o seu espectro de acção a praticamente todas as anatomias e formas de apresentação clínica da doença coronária.

Apesar de na globalidade das manifestações clínicas e apresentações anatómicas, a angioplastia coronária se associar a taxas de mortalidade e de enfarte não fatal na ordem dos 5% ^{6 7 8}, e cerca de 30% dos doentes terem de ser submetidos a novo procedimento de revascularização miocárdica nos primeiros 12 meses depois da angioplastia ^{9 10 8}, o número destes procedimentos não pára de aumentar em todo o mundo, tendo-se aproximado de um milhão em 1995 ¹¹.

É desde há muito tempo reconhecido que a angina instável é uma das condições clínicas em que a angioplastia se associa a maior taxa de complicações agudas, e a maior recorrência das manifestações clínicas a médio prazo, mantendo a longo prazo um prognóstico que não se afasta de forma significativa dos síndromes clínicos estáveis ^{12 13 14 15 16}. Foi por isso prestada enorme atenção às variáveis que pudessem interferir sobre os resultados, de forma a que estes se aproximassem progressivamente dos conseguidos no tratamento dos síndromes clínicos estáveis.

O desenvolvimento e aperfeiçoamento de novos equipamentos, novas formas de intervenção farmacológica desenvolvidas na sequência de um mais adequado conhecimento da fisiopatologia, e maior capacidade crítica na avaliação dos resultados, permitem-nos pensar que uma nova etapa está já em curso, e que estas condições virão a modular de forma muito positiva o desempenho da angioplastia no tratamento dos doentes com angina instável.

O objectivo deste capítulo, é o de fazer uma visita à história da angioplastia no tratamento da angina instável, avaliando os resultados publicados, identificando as variáveis que os determinaram, e sistematizando as condições que no futuro poderão vir a modificar esses resultados.

DAS INCERTEZAS DO PASSADO ÀS ESPERANÇAS DO FUTURO - UMA HISTÓRIA COM VINTE ANOS

Em 1980, Meyer et al ^{13 17} publicaram os resultados correspondentes às primeiras séries de doentes com angina instável tratados por angioplastia. Esses resultados, que se evidenciaram francamente desanimadores, mostraram que a angioplastia neste grupo de doentes se associava a menor taxa de sucesso imediato, a maior número de complicações agudas e a maior incidência de eventos cardíacos adversos no primeiro ano, relativamente à angioplastia realizada no contexto clínico da angina estável.

Vários outros estudos, realizados entre 1986 e 1992, e que foram elementos de uma meta-análise publicada por Feyter e Serruys ¹⁸, comprovaram os dados relativamente ao sucesso imediato e à taxa de complicações agudas, mas identificaram que o prognóstico a médio prazo é bom desde que se tenha realizado a angioplastia com êxito, com baixas incidências de mortalidade tardia e de ocorrência de enfarte do miocárdio não fatal.

Foi observado que a elevada taxa de complicações resultava principalmente da oclusão coronária aguda, uma vez que o *stress* mecânico induzido pelo balão agravava a lesão endotelial, promovia a activação das plaquetas e do sistema de coagulação, e precipitava o aparecimento de espasmo coronário. A incapacidade de combater o compromisso mecânico condicionado pelo desenvolvimento de dissecção mais ou menos obstrutiva, e a impossibilidade de intervenção farmacológica que inibisse os mecanismos trombóticos associados à angina instável, condicionavam a evolução e respondiam pelos maus resultados imediatos conseguidos pela angioplastia.

Resulta da avaliação daquela meta-análise, que a taxa de sucesso e a incidência de complicações se relacionavam com as circunstâncias clínicas em que era realizada a angioplastia, sendo menos favoráveis quando a angioplastia se processava sem estabilização clínica prévia. Relativamente aos grupos de doentes com angina estabilizada, e com angina refractária, verificaram-se, respectivamente, taxas de sucesso de 89% e 85%, de mortalidade de 0,3% e 1,3%; de enfarte não fatal de 5,1% e 6,3%, e de cirurgia de urgência de 5,8% e 6,8%. Para o mesmo período, e com as mesmas condições, a angioplastia coronária na angina estável apresentava taxas de sucesso na ordem dos 92%, e incidência de morte, enfarte do miocárdio e cirurgia urgente, respectivamente de 0,7%, 1,6% e 2,5%.

Esta diferença de resultados não foi, no entanto, encontrada em todos os estudos. No registo de 1985-1986 do National Heart, Lung, and Blood Institute, Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (NHLBI PTCA Registry) ¹⁹, que envolveu 1720 doentes consecutivos, 45% com angina estável e 55% com angina instável, não foi encontrada diferença significativa entre os dois grupos relativamente às taxas de sucesso da PTCA e à distribuição cumulativa de morte, enfarte e repetição de angioplastia aos dois anos, tendo-se verificado, no entanto, maior incidência de complicações relacionadas com o procedimento no grupo de doentes com angina instável. As taxas de mortalidade cumulativa aos 5 anos para a angina estável e para a angina instável foram de 9,2% e 9,5%, respectivamente; a incidência de enfarte do miocárdio 12,9% e 14,9%, morte e enfarte combinados 19,3% e 20,4%, necessidade de repetir angioplastia 27,6% e 28,6%, cirurgia de revascularização miocárdica 18,7% e 20,2%, e angioplastia coronária e cirurgia de revascularização miocárdica combinadas 40,8% e 42,2%, respectivamente (p=NS para todas as diferenças).

Outros estudos compararam os resultados da angioplastia em grupos de doentes com angina estável e instável, procurando identificar os períodos em que os resultados relativos se afastavam mais entre si, de forma a que fosse possível definir os elementos responsáveis por essas diferenças.

Rupprecht et al. ¹⁵ observaram que ao fim da primeira semana de "follow up" havia um maior número de eventos cardíacos adversos no grupo de doentes com angina instável (10,4 vs 1,7%), que eram principalmente devidos a maior incidência de enfarte e necessidade de realização de CABG urgente, e que a persistência de maior incidência de eventos cardíacos adversos aos 12 meses no grupo da angina instável (30,7% vs 16,3%) se devia principalmente à realização de nova angioplastia ou CABG. No *follow-up* cumulativo aos 12 meses, aqueles autores encontraram para os doentes com angina instável, taxas de mortalidade e enfarte não fatal de 5,0% e 8,4%, respectivamente, e necessidade de novo gesto de revascularização por PTCA ou CABG em 34,2%. O resultado a longo prazo (36 meses) foi bom, com uma incidência de eventos cardíacos de 5,4% nos dois grupos.

Feyter et al. ²⁰ referiram uma mortalidade cumulativa de 1,5%, uma incidência de enfarte do miocárdio de 11%, e a realização de novo gesto de revascularização por PTCA ou CABG em 25% dos doentes com angina instável, mas não incluíram no seu estudo os doentes com angina refractária ao tratamento médico.

Também Kamp et al. ²¹ encontraram menor sobrevida livre de eventos cardíacos durante as primeiras 24 horas após angioplastia no grupo de doentes com angina instável, não encontrando diferença daquele parâmetro no *follow-up* subsequente, relativamente aos doentes com angina estável ou instável.

A associação da reestenose com a angina instável é ainda pouco clara, e os estudos até agora realizados têm resultados que são, no mínimo, conflituosos. Luyten et al. ²² encontraram taxas de reestenose semelhantes entre os grupos de doentes com angina estável e instável, enquanto que Rupprecht et al. ²³ e os investigadores da Duke University identificaram taxas mais elevadas de reestenose nos doentes com angina instável. O "CARPORT

Restenosis Study" ²⁵ revelou que a angina instável (angina de repouso, e angina "de novo") e a diabetes, eram factores preditivos de diminuição do diâmetro luminal mínimo, e que por isso se associavam a maior taxa de reestenose.

Em resumo, parece que a informação existente é mais a favor da noção que a angina instável se associa a maior taxa de reestenose do que a angina estável, mas mais informação é necessária para confirmar esta hipótese.

Parece, assim, que a maior diferença de resultados entre a angioplastia na angina estável e instável se limitava de forma indiscutível à incidência de complicações após angioplastia, e de uma forma provável às taxas de sucesso inicial e de reestenose. Mas, existiriam factores preditivos de natureza clínica ou anatómica, responsáveis pelas diferenças encontradas?

Factores preditivos de mau resultado associados à angioplastia coronária na angina instável

De Feyter et al. ²⁶ e Hartzler et al. ²⁷ tinham já identificado que a angina instável, a complexidade das lesões, a doença multivaso, e a insuficiência cardíaca congestiva, se apresentavam como factores preditivos independentes de mau prognóstico associados à angioplastia coronária, mas faltava identificar se variáveis de natureza clínica e anatómica, as várias formas de expressão clínica da angina instável, e algumas características de carácter epidemiológico, interferiam também sobre a incidência de complicações associadas àquela técnica.

Na avaliação dos resultados da angioplastia coronária realizada a 200 doentes com angina instável, de Feyter e colaboradores ²⁸ identificaram que as variáveis associadas a maior risco para o desenvolvimento de complicações relacionadas com o procedimento eram o supradesnivelamento do segmento ST, a presença de onda T persistentemente negativa, e estenose igual ou superior a 65%; e que o desenvolvimento de eventos coronários tardios (recorrência de angina, enfarte do miocárdio e morte) se associavam a doença multivaso, vaso totalmente ocluído e supradesnivelamento do segmento ST. É indiscutível que esses indicadores de mau prognóstico traduziam a instabilidade da lesão ou a gravidade da doença coronária e, por definição, as principais complicações associadas à angioplastia estavam directamente dependentes dessas duas condições. Delas dependia a maior probabilidade de desenvolvimento de oclusão arterial aguda pós-angioplastia, que indiscutivelmente era a grande responsável pelas complicações observadas.

No 1985-1986 NHLBI PTCA Registry ²⁹, dos 1801 doentes submetidos a angioplastia, 6,8% tiveram oclusão arterial aguda (4,9% na sala de cateterismo e 1,9% fora do laboratório). A angina instável, o sexo feminino, a doença de três vasos, condições de carácter anatómico, como as estenoses superiores a 90%, segmentos com doença difusa, múltiplas lesões discretas, presença de trombo, evidência de lesões calcificadas e dissecção com persistência de imagem de "flap", associavam-se a maior risco de oclusão coronária aguda. Outras condições anatómicas, como a angulação superior a 45 graus, lesão

num ponto de bifurcação, e outras estenoses iguais ou superiores a 50% na artéria dilatada, foram também identificadas, por outros autores ³⁰, como factores preditivos independentes de oclusão coronária aguda.

A principal causa de oclusão arterial aguda, em termos de frequência, é indiscutivelmente a dependente do desenvolvimento de dissecção oclusiva, secundária ao barotrauma produzido pela acção do balão da angioplastia. Esta depende essencialmente do procedimento, embora as características intrínsecas à lesão instável sejam também factores importantes no seu desenvolvimento. A outra causa importante de oclusão aguda pós-angioplastia prende-se com a característica anatómica paradigmática das lesões coronárias instáveis: a presença de trombo intracoronário. Referimo-nos apenas ao trombo angiograficamente detectável, que indiscutivelmente corresponde a uma pequena minoria das situações em que de facto existe trombo suprajacente à lesão aterosclerótica obstrutiva. Foi demonstrado que a presença angiograficamente detectável de trombo intracoronário se associava a maior incidência de oclusões agudas, sem que houvesse o contributo de dissecção arterial para o seu desenvolvimento. Em 1985, Mabin et al. ³¹ avaliaram as coronariografias de 238 doentes consecutivos que viriam a ser tratados por angioplastia na Clínica Mayo, e identificaram 15 doentes que apresentavam imagem angiograficamente detectável de trombo intracoronário. Desses 15 doentes, 11 tiveram oclusão aguda (10 ainda no laboratório de hemodinâmica e 1 na área de recobro), o que corresponde a uma percentagem de 73%. Com estes números contrastam os 8% de oclusões que ocorreram nos restantes 223 doentes que não apresentavam imagem de trombo intracoronário. De realçar que no grupo de doentes que apresentava trombo intracoronário, e que desenvolveu oclusão aguda, não foi detectada imagem de dissecção que participasse no processo oclusivo. Estes dados, que na altura da sua publicação se reportavam apenas às condições que eram identificadas por critérios angiográficos, viriam 10 anos mais tarde a ser validados pela identificação angioscópica das condições anatómicas associadas ao desenvolvimento de oclusão aguda em que a presença de trombo intracoronário assumia protagonismo indiscutível ^{32 33}.

Se começava a ser óbvio que existiam condições anatómicas desfavoráveis que se associavam ao ambiente hostil que caracteriza a angina instável, para criar as más condições relacionadas com a angioplastia no tratamento daquele síndrome clínico, parecia justificar-se a tentativa de identificação das formas da sua apresentação clínica que mais frequentemente se associassem a critérios de mau prognóstico.

Em 1996, foi publicado o resultado do *follow-up* de 857 doentes com angina instável incluídos no registo de 1985-1986 do NHLBI PTCA ³⁴, que foram classificados em grupos de acordo com uma de 5 formas de apresentação clínica da angina instável: angina pós-enfarte, angina aguda de repouso, angina de repouso estabilizada, angina em crescendo, e angina "de novo". A intenção do estudo era o de procurar identificar se as formas de apresentação clínica se relacionavam com o resultado imediato, e procurar relacionar cada grupo com critérios de prognóstico, definidos pela avaliação clínica cinco anos após a realização da angioplastia.

Não houve diferenças significativas relativamente às taxas de sucesso e às complicações, entre os doentes com angina de repouso e os sem angina em repouso, nem entre os cinco grupos pré-definidos. Na avaliação ao fim de 5 anos, verificou-se que a taxa de mortalidade foi mais elevada nos doentes com angina em repouso, mas essa diferença deixou de ter significado após correcção para os factores de risco. A subdivisão da amostra nos 5 grupos, identificou que só a angina pós-enfarte e a angina aguda de repouso se associavam a uma maior taxa de mortalidade.

Por análise multivariável, só a história de insuficiência cardíaca congestiva e a presença de fracção de ejeção baixa, se apresentaram como factores preditivos de mortalidade tardia, não tendo sido identificada nenhuma das apresentações clínicas da angina instável como factor preditivo de morte, enfarte do miocárdio, ou necessidade de revascularização por PTCA ou CABG, após alta hospitalar.

Parece, assim, da análise destes resultados, que ao contrário do que acontece com o resultado imediato da angioplastia, que é semelhante nas várias formas de apresentação clínica da angina instável, a sobrevida a longo prazo está diminuída nos doentes com angina pós-enfarte ou com angina aguda de repouso, e que esta redução da sobrevida está relacionada com o compromisso da função ventricular esquerda que precede a realização da angioplastia coronária.

A avaliação dos resultados relativos a dados de natureza clínica e angiográfica, com consequente análise das populações que constituíam os grupos em estudo, despertou a atenção para a possibilidade de existirem factores epidemiológicos ligados a critérios de mau prognóstico.

É reconhecido que as mulheres desenvolvem doença coronária mais tarde que os homens ³⁵, que tendem a realizar cateterismo diagnóstico em menor percentagem e mais tardiamente ³⁶, e que apresentam uma maior mortalidade hospitalar ³⁷.

No registo do NHLBI - PTCA 1985-1986 ³⁷, os autores observaram para a população do sexo feminino uma probabilidade 50% superior à dos homens de desenvolver complicações agudas relacionadas com o procedimento, e mortalidade hospitalar 10,5 vezes superior à encontrada para o sexo masculino. Depois de ajustado para a idade, as mulheres apresentavam ainda o dobro da mortalidade encontrada nos homens, mas após correcção para a área corporal, deixava de haver diferença significativa entre os dois géneros.

As condições que possivelmente podem determinar estas diferenças são dissecadas por Greenberg e Mueller, num editorial do *Circulation* publicado em 1993 ³⁸. Aqueles autores associaram a menor dimensão das artérias coronárias, a anatomia coronária menos favorável, a maior susceptibilidade das artérias coronárias à dissecção, a maior incidência de cardiopatia hipertensiva, com maior hipertrofia ventricular esquerda e disfunção diastólica, e a coexistência de outras condições mórbidas de origem cardíaca ou extra-cardíaca, aos resultados menos favoráveis obtidos pela angioplastia, no sexo feminino. Mas esses resultados associavam-se apenas às complicações relacionadas com o procedimento, uma vez que o sexo feminino não foi identificado como um factor de risco independente para a mortalidade aos 4 anos, apresentando como grupo, excelente prognóstico a longo prazo.

Os estudos de Weintraub et al.³⁹ sobre os resultados da angioplastia coronária no homem e na mulher, confirmaram a maior mortalidade hospitalar associada ao sexo feminino, não encontrando diferenças entre os dois géneros relativamente à taxa de sucesso inicial, nem à sobrevida a longo prazo livre de enfarte do miocárdio. Observaram, no entanto, que o sexo feminino estava associado a maior prevalência de angina no *follow-up*, apesar de se ter verificado menor necessidade de realização de procedimentos adicionais neste grupo, relativamente aos indivíduos do sexo masculino.

O estudo TIMI IIIB⁴⁰ avaliou 497 mulheres e 976 homens com angina instável ou enfarte sem ondas Q, relativamente às características clínicas, angiográficas e evolução clínica. Observou-se, para a população estudada, que as taxas de revascularização e de mortalidade eram semelhantes nos dois grupos, independentemente de se ter usado uma estratégia conservadora ou invasiva.

Com a evolução tecnológica, a maior experiência dos operadores, e a utilização de novos meios, tem-se assistido à modificação da tendência relativa a piores resultados associados à angioplastia coronária no sexo feminino. De facto, o registo do NHLBI PTCA de 1993-1994⁴¹, mostrou, relativamente ao de 1985-1986, maiores taxas de sucesso angiográfico e clínico, menor incidência de enfarte do miocárdio e CABG de urgência, diminuição do *end point* combinado de morte, enfarte e CABG, e a manutenção da incidência relativa à mortalidade hospitalar.

O registo NACI (New Approaches to Coronary Interventions)⁴² avaliou a influência do sexo, nas características clínicas e angiográficas, nas complicações relacionadas com o procedimento, no sucesso angiográfico, e no resultado, à alta hospitalar e ao fim de 1 ano de *follow-up*, utilizando técnicas de procedimento e *devices*, que caracterizam a prática actual. Os grupos eram constituídos por 975 mulheres e 1880 homens. As mulheres eram mais velhas, tinham história mais recente de angina, que era mais grave e mais instável, e tinham mais situações mórbidas concomitantes; angiograficamente, apresentavam condições pré-angioplastia aparentemente mais favoráveis, mas diâmetros de referência arteriais menores. Das complicações relacionadas com o procedimento, só a hipotensão, a necessidade de transfusão, e as complicações relacionadas com a punção que exigiram reparação vascular, foram mais frequentes no sexo feminino. As taxas de mortalidade, de enfarte, e de CABG urgente foram semelhantes nos dois grupos à alta hospitalar, não se identificando o sexo como variável relacionada com o *end point* combinado de morte, enfarte e CABG urgente, na fase hospitalar. Ao fim de um ano de acompanhamento clínico, mais mulheres estavam livres de angina, menor percentagem tinham tido necessidade de novo gesto de revascularização relativamente aos doentes do sexo masculino, e percentagens semelhantes dos dois sexos estavam vivos, livres de angina, enfarte do miocárdio e necessidade de novo gesto de revascularização.

Poderemos dizer para concluir que, apesar de algumas complicações relacionadas com o procedimento serem mais frequentes no sexo feminino, as taxas de sucesso, as complicações *major* na fase hospitalar, e a evolução clínica a médio prazo, se aproximam das associadas à angioplastia no sexo masculino. A introdução de novas técnicas e de novos "devices", contribuíram de forma indiscutível para esta situação, mas mais estudos são necessários para avaliar a complexa inter-relação entre as características clínicas e

angiográficas, o sucesso e as complicações associados a uma técnica de intervenção específica, de que possa beneficiar este grupo de doentes. O que é certo é que os últimos dados publicados correspondentes aos resultados de doentes tratados por angioplastia em 1994 são francamente melhores do que os observados em doentes tratadas pela mesma técnica em 1986, e que aqueles se relacionam ainda com métodos que se afastam de forma flagrante dos que no final dos anos 90 estão ao nosso dispor.

A avaliação das características clínicas dos elementos que constituem os grupos de estudo dos vários trabalhos publicados, faz realçar um outro parâmetro presente em percentagens cada vez mais elevadas, e que se refere aos doentes com idade avançada. De facto, cada vez mais doentes idosos são submetidos a procedimentos percutâneos, pela diferenciação técnica que esta modalidade terapêutica tem conseguido, associada à grande popularidade que conseguiu granjear. A percentagem progressivamente maior de doentes avaliados por coronariografia com indicação para cirurgia de revascularização que não apresentam condições clínicas para a sua realização, e o aumento da percentagem de idosos na população em geral, são outras das causas responsáveis pelo grande incremento da angioplastia no doente idoso. Porque apresentam normalmente doença arterial coronária mais difusa, com envolvimento multi-arterial, função ventricular mais comprometida, apresentações clínicas mais instáveis, e maior incidência de situações mórbidas concomitantes, relativamente à população de doentes mais jovem, os doentes idosos constituem um grupo de risco com particularidades muito próprias. É claro que o conceito de idoso terá que ser progressivamente reavaliado, uma vez que o aumento progressivo da expectativa de vida na população em geral, irá obrigar à realização de procedimentos a doentes com idade progressivamente mais avançada, fazendo subir a média da idade dos doentes tratados por angioplastia.

Se é reconhecido que os doentes idosos têm maior probabilidade de apresentar síndrome isquémico mais instável que a população mais jovem, será que o parâmetro - idade avançada -, funciona como factor preditivo de mau prognóstico?

Em 1986, Raizner et al.⁴³ observaram taxas de sucesso de 81% na angioplastia de 119 doentes com idade superior a 65 anos, não identificando maior taxa de complicações do que as observadas na população mais jovem. Verificaram no *follow-up* médio de 18 meses, que 91% daqueles doentes apresentavam melhoras clínicas, e 55% estavam assintomáticos. Lembremo-nos que a série correspondia a doentes tratados entre 1980 e 1984, e que a taxa de sucesso relativa aos doentes mais novos tinha sido de 80%.

No Registo do NHLBI PTCA de 1985-1986⁴⁴, observam-se também taxas de sucesso semelhantes nos grupos de idade superior ou inferior a 65 anos, apesar de no grupo dos doentes mais idosos existirem mais mulheres, mais doentes com angina instável, e maior prevalência de hipertensão arterial e de insuficiência cardíaca congestiva. Não houve diferença significativa relativa às complicações na sala de cateterismos nos dois grupos, mas os doentes com mais de 65 anos tiveram maior necessidade de CABG (urgente e electiva), e a mortalidade hospitalar foi francamente maior do que no grupo dos doentes mais novos. No *follow-up* aos dois anos, a incidência combinada de morte, enfarte do miocárdio, CABG, e necessidade de repetir PTCA foi semelhante

nos dois grupos, mas a taxa de mortalidade foi maior no grupo de doentes com mais de 65 anos, mesmo após correcção para os diversos factores de risco.

Lindsay et al.⁴⁵ identificaram a idade como factor de risco independente de morte, enfarte do miocárdio, e necessidade de transfusão ou de reparação vascular após PTCA, mas não encontraram qualquer relação entre aquele parâmetro e a taxa de sucesso da angioplastia, a necessidade de realização de CABG de urgência, ou de repetição da angioplastia. Propuseram que a presença de doença coronária mais severa, e a coexistência de situações mórbidas de origem não cardíaca, tornassem os doentes menos capazes de tolerar uma PTCA sem sucesso, ou complicada.

Outros estudos que avaliaram a eficácia e segurança da angioplastia no tratamento de doentes idosos,^{46 47} mas que foram realizados mais tarde, encontraram taxas de sucesso mais elevadas do que as observadas nas primeiras séries (entre 92 e 93%), o que acompanhava a tendência relativamente ao aumento da eficácia da angioplastia, mantendo-se uma maior incidência de complicações cardíacas *major* durante a fase hospitalar nos grupos de doentes mais idosos, principalmente à custa do aumento da mortalidade.

A comparação dos resultados obtidos com a angioplastia no tratamento de doentes idosos, em dois períodos diferentes (1980-1989 e 1990-1992)⁴⁸ mostrou que apesar dos doentes idosos actualmente tratados serem mais complexos, por serem mais velhos, serem mais frequentemente mulheres, e por apresentarem com mais frequência antecedentes de enfarte do miocárdio e cirurgia de revascularização miocárdica, a taxa de sucesso inicial passou de 88% para 93,5% ($p=0,001$), a taxa de mortalidade hospitalar passou de 3,3% para 1,4% ($p=0,014$), a taxa de CABG de urgência passou de 5,5% para 0,65% ($p=0,001$), e a incidência de morte ou enfarte do miocárdio na fase hospitalar passou de 6,3% para 3,4% ($p=0,005$).

Fica claro, do que foi exposto, que a idade se associa a maior taxa de complicações na realização da angioplastia coronária, que esse acréscimo se deve sobretudo ao aumento da mortalidade e da necessidade de realização de CABG durante a fase hospitalar, que o aumento da mortalidade se pode dever a coexistência de situações mórbidas de natureza não cardíaca, e à maior incidência de doença coronária mais complexa, e que a taxa de sucesso inicial se tem vindo a aproximar da obtida na população mais jovem. É também reconhecido relativamente ao acompanhamento clínico destes doentes, que a angioplastia se associa a melhoria significativa das manifestações clínicas, que a incidência de re-intervenções e de enfarte do miocárdio são baixas nos idosos, e que quando a revascularização completa é conseguida, a mortalidade e a sobrevida livre de recorrência de angina, são semelhantes às observadas na população mais jovem⁴⁹.

A diabetes *mellitus* tem também sido identificada como factor de risco para complicações associadas à angioplastia. No "Multivessel Angioplasty Study Group"⁵⁰ os doentes diabéticos apresentaram taxa de sucesso francamente menor do que os doentes não diabéticos, e incidência de complicações cerca de três vezes superior.

Definição do *timing* para a realização da PTCA

Do que foi até agora referido relativamente à angioplastia, contemplando as considerações apoiadas nos estudos que serviram de referência para a actual discussão, parece claro que:

1. Os doentes com angina instável apresentam maior risco de complicações relacionadas com o procedimento mas, após sucesso clínico e angiográfico, apresentam prognóstico a médio e longo prazo excelente;

2. As complicações são sobretudo dependentes da oclusão coronária por dissecção ou trombose agudas, e essas complicações oclusivas são mais frequentes em anatomias complexas, quando existem lesões difusas, em segmentos angulados e em bifurcações e, sobretudo, quando há envolvimento multi-arterial;

3. Os doentes com angina pós-enfarte ou angina de repouso aguda apresentam maior mortalidade, que é sobretudo determinada pelo estado da função sistólica do ventrículo esquerdo, ilustrada pela fracção de ejeção ventricular e pelas manifestações clínicas de insuficiência cardíaca congestiva;

4. O sexo feminino associa-se a maior taxa de complicações na fase hospitalar, mas apresenta prognóstico a longo prazo que não se afasta do observado no sexo masculino;

5. O doente idoso apresenta risco associado à angioplastia que é maior do que o observado no doente mais novo, e que esse risco se repercute na maior incidência de mortalidade hospitalar. Após angioplastia com sucesso, este grupo apresenta bom prognóstico, que se caracteriza por baixa taxa de enfarte do miocárdio, baixa incidência de novos gestos de revascularização, e elevada incidência de sobrevida livre de sintomas.

Estas condições identificam os doentes que mais frequentemente se associam a risco aumentado relativamente à realização da angioplastia, mas não permitem identificar todos aqueles que dela deveriam poder beneficiar.

É reconhecido que existem subgrupos de doentes com angina instável que apresentam prognóstico desfavorável quando submetidos a terapêuticas conservadoras, e que por isso devem ser candidatos a tratamentos alternativos. No entanto, estes subgrupos coincidem em parte com aqueles que mais frequentemente estão associados às complicações dependentes da angioplastia, o que poderá condicionar situações de conflito relativamente à decisão sobre a estratégia terapêutica a instituir. Ao contrário, esta decisão será bem mais fácil nas duas situações extremas, correspondentes à angina instável facilmente controlada com terapêutica médica, e à angina refractária ao tratamento farmacológico máximo. Mas a necessidade de encontrar opções terapêuticas no âmbito da intervenção percutânea que permitissem tratar todas as condições em que houvesse indicação óbvia para um gesto de revascularização, sem que se tivessem que contrapor limitações que as inviabilizem, ou as limitassem nos resultados, promoveu a procura das condições que permitissem a realização do procedimento em condições semelhantes às encontradas nos síndromes isquémicos estáveis.

Uma das condições que mais precocemente pareceu óbvia, foi a que se refere à tentativa de "estabilização" do síndrome instável. Se as principais complicações da angioplastia se associavam ao ambiente instável, e a terapêutica farmacológica convencional se tinha mostrado já eficaz na evolução dos critérios de natureza semiológica e electrocardiográficos associados à angina instável, parecia lógico que deveria ser concedido um período de tempo entre o desenvolvimento das primeiras manifestações clínicas e a realização da angioplastia, de forma a que a intervenção farmacológica permitisse a referida "estabilização".

Deste conceito de estabilização emerge o factor tempo. É muito discutido o tempo necessário para essa estabilização, e os resultados publicados têm sido pouco concordantes ^{20 51 52}, mas é indiscutível que a angioplastia nas primeiras 48 horas se associa a maior taxa de complicações, como foi demonstrado por de Feyter, ²⁰ Myler ⁵¹, e Stammen ⁵³. Também outros estudos ^{54 55 56} tinham já mostrado que o tratamento com heparina durante 3 a 6 dias, antes da realização da angioplastia, diminuía de forma flagrante a taxa de complicações associadas ao procedimento dependentes da oclusão arterial aguda. Mantinha-se no entanto controversa a duração desse período de estabilização, tendo sido preconizados períodos que variavam entre as 72 horas e as duas semanas. ^{51 53}

Perante a falta de uniformidade de informação, a inexistência de grandes estudos randomizados, a limitada capacidade de intervenção farmacológica, e a frequente urgência de um gesto de revascularização miocárdica, definiram-se os três dias, como o período mínimo necessário à estabilização, ou "arrefecimento" do síndrome.

A intervenção farmacológica durante esse período esteve limitada à utilização da heparina e da aspirina, associadas à terapêutica anti-ischémica máxima tolerada, e a introdução de outros agentes antitrombóticos como os trombolíticos, não só não veio melhorar os resultados, como veio mesmo acentuar a incidência de complicações relacionadas com o procedimento ^{57 58 59}
⁶⁰

A estratégia de estabilização do síndrome durante o período referido, veio condicionar a rapidez do tratamento e o tempo de internamento hospitalar, cedendo uma das vantagens indiscutíveis da angioplastia em relação ao tratamento farmacológico. Esta condição veio despertar o interesse para a definição da estratégia, que associando segurança e eficácia permitisse a rentabilização de custos relacionados com o tratamento dos doentes com angina instável. Independentemente dos resultados que viriam a surgir relativamente à validação relativa da estratégia conservadora, versus estratégia invasiva, a popularidade conseguida pela angioplastia realizada precocemente e de forma sistemática a doentes com angina instável e condições anatómicas que a permitissem ia crescendo, ganhando adeptos entre os cardiologistas intervencionistas, os cardiologistas clínicos, e os próprios doentes ^{61 62}.

Os grandes estudos que continuam a servir de base para a validação científica das duas estratégias relacionadas com a definição das indicações e do "timing" para a realização da angioplastia na angina instável, são o TIMI IIIB ⁶³, e o VANQWISH ⁶⁴. Estes estudos que contemplaram apenas a intervenção farmacológica clássica e a angioplastia por balão, mostraram resultados

parcialmente contraditórios, como foi já referido no capítulo anterior. Justifica-se no entanto lembrar as suas principais conclusões, das quais destacamos a ideia de que a estratégia mais agressiva, com utilização sistemática da angioplastia nas primeiras 48 horas, se associa a maior taxa de complicações agudas, e a resultados a curto e médio prazo que são no máximo idênticos aos conseguidos com a estratégia conservadora, que reserva a angioplastia para as situações em que o tratamento não invasivo não tem sucesso. Há no entanto dados que revelam a tendência para que a intervenção mais agressiva se acompanhe de melhoria sintomática, sem interferir na mortalidade nem na taxa de enfarte, como foi demonstrado no estudo OASIS, recentemente publicado ⁶⁵.

Informações mais definitivas surgirão indiscutivelmente com a publicação dos resultados RITA-3, estudo randomizado agora iniciado, que vai comparar as estratégias conservadora e invasiva, no tratamento da angina instável ⁶⁶.

A capacidade limitada da intervenção farmacológica clássica no tratamento das condições associadas à instabilidade clínica, a incapacidade de controlo efectivo da oclusão aguda secundária à intervenção mecânica, e a falta de eficácia na diminuição da elevada percentagem de reestenose, definem as condições que comprometeram a eficácia da angioplastia coronária no tratamento da angina instável.

É com o reconhecimento destas limitações, associado ao desenvolvimento de novas condições técnicas, que a história dos acontecimentos que estivemos a descrever, e que caracteriza em parte a história da própria angioplastia, vai sofrer a grande viragem. A capacidade do controlo adequado dos fenómenos trombóticos, e a intervenção eficaz na preservação da anatomia coronária, serão indiscutivelmente as chaves para o sucesso, que permitirão ultrapassar os condicionalismos que têm limitado as indicações e os resultados da angioplastia, no tratamento da angina instável.

Os dois elementos que assumem já um papel fundamental, e vão protagonizar a história no futuro, são os *stents* intracoronários e a terapêutica antitrombótica.

REPOR A INTEGRIDADE DA PAREDE ARTERIAL E PRESERVAR UMA ÁREA LUMINAL ADEQUADA: A DIFÍCIL MISSÃO DOS STENTS

Para certificar a introdução de novas opções de carácter tecnológico no campo da intervenção terapêutica, é pelo menos necessário que elas se suponham eficazes para o controlo adequado de uma qualquer condição que justificou o seu desenvolvimento. A oclusão aguda e a reestenose, identificadas como as grandes limitações da angioplastia coronária, serviram de justificação à procura de novas atitudes que as contrariassem, e definissem dessa forma a maior eficácia da técnica.

A oclusão coronária abrupta após o barotrauma mecânico provocado pelo balão, ocorre em 4% a 10% dos casos, normalmente durante ou imediatamente após o procedimento ⁶⁷. A oclusão aguda durante ou após PTCA está associada a elevada taxa de complicações *major*, incluindo morte em 2% a 8% dos casos, enfarte do miocárdio em 20% a 56%, e cirurgia coronária urgente em 20% a 35% ²⁹. Tendo em conta os mecanismos subjacentes à oclusão aguda que contemplam a dissecação, a hemorragia sub-íntima, a trombose, o vasoespasmó e o "recoil" elástico agudo ⁶⁸, várias manobras como insuflações prolongadas, utilização de balões de diâmetro superior, o recurso a balões de perfusão, e a utilização de trombolíticos, eram tentadas, com o intuito de estabilizar a lesão. Mesmo assim uma percentagem elevada de doentes tinha que ser encaminhada para cirurgia de revascularização urgente, que comportava taxas de mortalidade e de enfarte do miocárdio na ordem dos 4,2% e 28% respectivamente ⁶⁹.

A reestenose, ou recorrência tardia no local de dilatação, ocorre nos seis primeiros meses após angioplastia em 30% a 45% dos doentes em artérias coronárias nativas ⁷⁰, e em cerca de 60% dos doentes, em lesões de *bypasses* de safena ^{71 72}. A enorme discrepância observada relativamente à incidência de reestenose (variando segundo as séries entre 15% e 55%), prende-se, segundo Serruys et al., com a grande diversidade de critérios relativos à definição de reestenose, e aos meios envolvidos na sua determinação ⁷³.

Também a fisiopatologia da reestenose é multifactorial, e mecanismos como a activação plaquetária, a formação de trombo, a proliferação aberrante de células musculares lisas, a vasoconstrição, o "recoil" elástico, e a remodelação geométrica crónica, parecem ser os principais determinantes na perda progressiva do diâmetro luminal conseguido com a angioplastia ^{75 76 74}.

A tentativa de controlar estes mecanismos através de intervenção farmacológica diversa, mostrou-se decepcionante ⁷⁷, e as diversas alternativas no âmbito da intervenção percutânea, como a aterectomia e o laser, não conseguiram melhores resultados ^{78 79}.

Em 1964, Charles Dotter, inspirado nos trabalhos do prémio Nobel de 1912 Alexis Carrel, que descreveu a experiência da introdução de tubos metálicos e de vidro recobertos de parafina na aorta torácica de cães sem despertar fenómenos trombóticos, reintroduziu o conceito da implantação de *devices* para a manutenção da integridade luminal, e despertou a evolução dos acontecimentos que viriam a concretizar-se com o aparecimento das próteses intracoronárias definitivas. Charles Stent, um dentista inglês do século XIX que desenvolveu um molde onde poderia ser formada a impressão de um dente ou da cavidade oral, nunca poderia ter imaginado que o seu apelido viria a denominar o elemento que permitiu a evolução da técnica introduzida por Gruentzig em 1977.

O conceito do uso de próteses para manter a integridade luminal levou Dotter, na sua primeira experiência relatada em 1969, a colocar molas em espiral nas artérias femoral e poplítea de cães saudáveis. Esta estratégia não viria a cumprir com a expectativa desejada, por não ter sido possível manter as próteses no local do seu posicionamento inicial ⁸⁰. Só no início dos anos 80 essa limitação foi ultrapassada pelo mesmo grupo de investigadores, ao desenvolverem uma mola em espiral feita de nitinol, que após implantação era sujeita à acção de uma solução salina aquecida injectada através do cateter, que lhe permitia adquirir a sua forma predeterminada, com lúmen arterial aproximadamente igual ao do vaso adjacente ⁸¹.

Desde a descrição original da mola em espiral de Dotter, muitas variantes do conceito inicial foram implantadas experimentalmente, incluindo: *stents* de liga metálica moldados pelo calor, espirais auto-expansíveis de aço, *stents* em malha de aço auto-expansível, *stents* em malha de aço expansíveis por balão, espirais interdigitantes de aço expansíveis por balão, *stents* poliméricos sintéticos e *stents* biodegradáveis. Estes *devices* diferem de forma flagrante na sua geometria, composição e comportamento mecânico, apresentando ainda diferenças mais subtis, como a espessura do filamento, a constituição da liga metálica, o comportamento electrostático, e os revestimentos biocompatíveis e terapêuticos ⁸².

O conceito do *stent* montado no balão de angioplastia foi introduzido por Julio Palmaz, que em 1985 descreveu os primeiros resultados da implantação destas próteses tubulares de aço, na aorta e em artérias periféricas de cães ⁸³. No ano seguinte, a análise dos resultados da implantação de uma série de 18 *stents*, permitiu-lhe aperceber-se da grande limitação e do grande benefício que viriam a condicionar os resultados associados à implantação destas próteses - a trombose resistente à heparina, e a diminuição da taxa de reestenose, respectivamente. ⁸⁴

A esperança que a utilização de *stents* viesse alterar de forma positiva a incidência de oclusão aguda e a elevada taxa de reestenose associadas à angioplastia por balão, levou Jaques Puel em Toulouse, e Ulrich Sigwart em Lausanne, em 1986, a implantar os primeiros *stents* em humanos ⁸⁵. Foram implantados 24 *stents* coronários auto-expansíveis de malha de aço (Medinvent), em 19 doentes, durante 20 procedimentos, segundo 3 indicações: 1 - reestenose de uma artéria coronária *major* após dilatação por balão; 2 - estenose num enxerto venoso aorto-coronário; 3 - oclusão coronária aguda por dissecção secundária a angioplastia por balão.

Mas se os resultados em relação a reestenose foram animadores, por não se ter verificado nenhum caso durante o *follow-up* (entre as 9 semanas e os 9 meses), o mesmo não se verificou com a trombose aguda, que apesar do protocolo farmacológico utilizado, constituído por aspirina, heparina, urokinase, hipocoagulantes orais, dipiridamol, e antagonistas do cálcio, se observou em 3 doentes (15,8%). No início de 1988, 117 *stents* auto-expansíveis (Wallstents) tinham já sido implantados em vasos nativos e *bypasses* aorto-coronários, tendo surgido oclusão em 27, implantados em 25 doentes.⁸⁶

Estava encontrado o lado negativo dos *stents*, e a principal limitação que viria a condicionar por alguns anos a sua implantação. Os *stents* eram por si próprios trombogénicos, apesar de protocolos hipocoagulantes agressivos. Esta característica, limitou a sua utilização a situações de oclusão ou ameaça de oclusão arterial aguda após angioplastia, tendo em 1992 sido publicados os resultados do registo de implantação de *stents* de Gianturco-Roubin em 115 doentes com aquelas condições⁸⁷. Para taxas de sucesso de implantação elevadas e baixa incidência de complicações (mortalidade hospitalar de 1,7%, enfarte do miocárdio 16%, CABG 4,2%), verificaram-se taxas de trombose subaguda de 7,6%, e reestenose em 41% dos 76% dos doentes submetidos a controlo angiográfico.

A hipótese que o desenho do *stent* fosse um dos principais determinantes no desenvolvimento das complicações trombóticas, levou à realização de novos estudos com outros *stents*. Em 1991, Schatz et al. publicam os resultados do estudo multicêntrico relativo à implantação electiva de *stents* de Palmaz-Schatz em artérias coronárias nativas, que como os anteriores se associou a elevada taxa de sucesso primário. O primeiro grupo de 39 doentes, que por ter sido assumido que este *stent* era menos trombogénico não beneficiou de um protocolo hipocoagulante, apresentou uma taxa de trombose subaguda de 16%, que contrastaram com os 0,6% observados no segundo grupo de doentes, que recebeu varfarina durante um a três meses após implantação.^{88 89}

A diferença de resultados obtidos nestes estudos levantou vários problemas, e justificou a tentativa de discriminação das variáveis que os poderiam condicionar ou modular. Indicações de implantação diferentes, as características inerentes a cada *stent*, e diferentes protocolos de hipocoagulação, poderiam ser alguns dos factores responsáveis pela diversidade de resultados. Ainda com estas incertezas, os *stents* mantinham as características que definiam como racional o seu uso, de que se destacavam a capacidade de optimização do processo de dilatação, a inibição do processo de "recoil", e a prevenção da reestenose.⁸²

Conhecia-se na teoria o *stent* ideal, e eram óbvias as características que interessava perseguir. O *stent* deveria ser flexível, ter baixo perfil, conseguir atravessar com facilidade as lesões, ser radio-opaco, ser biocompatível, ter uma expansibilidade controlada, e ser resistente à trombose.⁹⁰ Justificava-se por isso sistematizar a observação, avaliar cada um destes parâmetros de forma isolada, e confirmar se os fins para que foram desenvolvidos justificavam de facto a sua utilização. Os *stents* deveriam sobretudo diminuir as complicações associadas à oclusão ou ameaça de oclusão aguda, e determinar a diminuição da taxa de reestenose associada à angioplastia por balão.

Avaliemos então de forma individualizada o contributo dos *stents* em cada uma destas condições.

Como foi já referido, a oclusão arterial aguda complica 4% a 10% das angioplastias coronárias, independentemente da experiência do operador, e dos melhoramentos técnicos introduzidos no material de angioplastia, determinando morte, enfarte do miocárdio, ou necessidade de cirurgia urgente em cerca de metade destes doentes.^{26 91}

Antes da introdução dos *stents* na prática clínica, a insuflação prolongada a baixa pressão, por vezes com balões de perfusão, era a atitude corrente, servindo de gesto definitivo em alguns casos, e como ponte para a cirurgia urgente, noutros. A cirurgia de revascularização urgente no contexto da oclusão aguda associa-se a uma mortalidade per-operatória elevada (4,2%), e não conseguia prevenir o desenvolvimento de enfarte do miocárdio em 28% dos doentes.⁶⁹

Os maus resultados obtidos por aqueles dois métodos justificou a utilização dos *stents*, numa fase em que pouco mais deles se conhecia do que aquilo que era óbvio apenas sob ponto de vista mecânico.

O *flap* da íntima induzido pela agressão arterial pode comprometer o fluxo pela interrupção total ou parcial do lúmen. O atraso no fluxo anterógrado e a exposição da média a elementos pro-coagulantes recém-formados, são estímulos trombogénicos potentes que contribuem para o agravamento da condição inicial. O *stent* coronário pode conter fisicamente o *flap* obstrutivo que faz protusão para o lúmen e manter o fluxo, além de prevenir a embolização distal de fragmentos macroscópicos que tem origem na placa ou no próprio *flap*.⁹²

Os primeiros resultados, correspondentes às várias séries que envolveram o *Wallstent*, o *stent* de Gianturco-Roubin, o *stent* de Palmaz-Schatz, o *stent* Strecker, e o *stent* de Victor, caracterizaram-se por elevadas taxas de sucesso clínico e angiográfico.^{85 87 93 94 95 96}

As pequenas séries iniciais que utilizaram o *Wallstent* foram algo conflituosas em termos de resultados imediatos. Enquanto que na série de 15 doentes reportada por Sigwart⁸⁵ não houve nenhuma morte, enfarte do miocárdio, CABG urgente ou trombose subaguda, na série publicada por de Feyter et al.⁹⁸, que contemplou também 15 doentes, só 3 tiveram um curso clínico caracterizado por ausência de complicações cardíacas *major*. Critérios de decisão diferentes em relação à necessidade de cirurgia após implantação dos *stents* terão sido os responsáveis pela diferença referida.

Relativamente ao estudo que envolveu o *stent* de Gianturco-Roubin⁸⁷, os resultados são mais facilmente valorizáveis, não só porque o número de doentes tratados foi consideravelmente maior, mas também porque a organização do estudo se orientou por critérios mais uniformes. Assim, e apesar de elevada percentagem (54%) de *stents* terem sido implantados em artérias de diâmetro inferior a 3,0 mm, a taxa global de sucesso de implantação foi de 96%, e a taxa global de sucesso do procedimento foi de 93%. Durante a fase hospitalar 1,7% dos doentes faleceram, 7% tiveram enfarte do miocárdio, 4,2% realizaram CABG, e 7,6% tiveram trombose subaguda, que ocorreu entre o primeiro e o quinto dia (em 7 doentes a oclusão ocorreu em *stents* de 2,5 mm de diâmetro). No subgrupo de doentes em que a

implantação foi determinada por oclusão ou ameaça de oclusão, os resultados foram menos bons do que os apresentados para o global do grupo (mortalidade 3%, enfarte não fatal 5%, CABG 12%, e recorrência de eventos isquémicos em 20%), mas mesmo assim melhores que os conseguidos com a angioplastia por balão.

Os bons resultados associados ao procedimento contrastavam com a elevada incidência de trombose subaguda e de complicações hemorrágicas e vasculares. Vinte e dois por cento dos doentes apresentaram complicações hemorrágicas *major*, 3,5% tiveram hemorragia gastrointestinal, 1,7% hemorragia retroperitoneal e 5,2% hematoma no local de punção. Outros 13 doentes necessitaram de transfusão sanguínea, e 4,3% tiveram que ser submetidos a cirurgia de reparação femoral. Estes resultados eram ligeiramente superiores aos reportados por outros grupos, mas ilustravam a tendência relativa ao aumento das complicações hemorrágicas com a utilização dos *stents*.

A percepção de que a implantação de *stents* em situação de oclusão aguda se associava a piores resultados relativamente aos implantados electivamente foi confirmada por Nobuyoshi et al., ao observarem os primeiros resultados relativos à implantação de *stents* de Strecker naquelas situações. De facto, foi encontrada uma menor taxa de sucesso, e maior incidência de trombose subaguda e enfarte, nos doentes em que a implantação do *stent* era determinada por uma situação de *bail-out*, relativamente aos que eram implantados de forma electiva.^{97 95}

Os estudos que envolveram os *stents* de Palmaz-Schatz, conduzidos por Maude et al. e Herrman e colaboradores^{93 94}, associaram-se também a elevadas taxas de sucesso angiográfico, a taxas de mortalidade entre 0% e 4%, e com incidência de trombose aguda ou subaguda entre 7% e 16%.

Os resultados relativos à implantação de *stents* eram aparentemente superiores aos obtidos pelas técnicas alternativas já anunciadas, e a elevada prevalência de complicações hemorrágicas e vasculares, e a não desprezível taxa de trombose subaguda, o preço a pagar pelo benefício enunciado. Havia no entanto necessidade de confirmar que a implantação de *stents* nestas condições se associava a resultados melhores do que os conseguidos pela angioplastia por balão clássica, de forma a justificar as referidas complicações a ela associadas.

Com esse objectivo surgiram o estudo multicêntrico europeu (GRACE STUDY)⁹⁹, e o seu correspondente canadiano TASC II Study¹⁰⁰. O primeiro foi desenvolvido para avaliar a eficácia e segurança da implantação de *stents* de Gianturco-Roubin em doentes com oclusão ou ameaça de oclusão aguda pós-angioplastia, e o segundo teve como objectivo avaliar a eficácia da implantação de *stents* de Palmaz-Schatz versus a insuflação prolongada com balão, no tratamento da angioplastia coronária sem sucesso. Apesar de protocolos bem definidos, os resultados destes estudos foram sendo retardados pelo recrutamento lento dos doentes, e pela necessidade frequente de *cross-over* do grupo do balão para o grupo do *stent*. A fé dos intervencionistas na eficácia dos *stents* começou a ser tão grande, que desde cedo se tornou difícil convencê-los a trocar a implantação do *stent* pela insuflação prolongada do balão em situações de *bailout*, mesmo quando essa atitude tivesse como objectivo a concretização de estudos clínicos de indiscutível mérito científico.

Em 1993, Lincoff et al.¹⁰¹ realizaram um estudo de comparação clínica entre doentes tratados com implantação de *stent* ou com terapêutica convencional, no contexto de situações de *bail-out*. Os resultados demonstraram que a implantação de *stents* se associava a menor estenose residual, a maior probabilidade de se atingir reperfusão completa (TIMI 3), a menor necessidade de cirurgia de revascularização urgente, e a baixa incidência de enfarte transmural sempre que a implantação dos *stents* fosse realizada rapidamente após a oclusão aguda (<45 min). A taxa de mortalidade na fase hospitalar foi praticamente idêntica nos dois grupos, e no *follow-up* não foi encontrada diferença significativa relativamente à sobrevida livre de enfarte, cirurgia de revascularização, ou angioplastia coronária.

Da informação registada, parecia lícito concluir relativamente à implantação de *stents* em situações de oclusão arterial aguda pós-angioplastia por balão, que: 1 - se associava a elevadas taxas de sucesso angiográfico (mas menor do que o associado à implantação electiva); 2 - determinava um decréscimo nas complicações cardíacas *major* relativamente às alternativas terapêuticas; 3 - estava ligada a elevada incidência de trombose subaguda; 4 - implicava, em consequência dos protocolos anticoagulantes agressivos a que estava associado, elevada taxa de complicações hemorrágicas e vasculares.

Os *stents* promoviam resultados encorajadores no tratamento da oclusão aguda, mas a trombose subaguda condicionava negativamente a evolução clínica e era responsável de forma indirecta pela elevada taxa de complicações hemorrágicas, secundárias aos protocolos utilizados com o objectivo não concretizado de a evitar.

O segundo grande objectivo na utilização de *stents* foi o de procurar diminuir a taxa de reestenose associada à angioplastia por balão.

No início dos anos 90 eram referidas taxas de reestenose que variavam entre os 30 e 40%,¹⁰² embora a diferença de critérios para a sua definição condicionasse uma enorme discrepância relativamente a esses valores¹⁰³.

O aumento progressivo da experiência dos operadores, associado às melhores condições de carácter técnico, condicionavam o alargamento progressivo das indicações para angioplastia. Eram tratadas lesões progressivamente mais complexas, em condições clínicas mais adversas. Era por isso lógico que a essa evolução se associasse o crescimento da taxa de reestenose, que atingia valores de 35% a 50% de recorrência angiográfica, e de 25% a 35% de recorrência clínica¹⁰⁵.

A hipótese que os *stents* pudessem vir a diminuir a taxa de reestenose, por optimizar o resultado angiográfico imediato através da prevenção do *recoil* elástico, da hiperplasia da neoíntima, e da remodelação da parede do vaso,¹⁰⁶ levou à realização de vários estudos que pretendiam validar essa expectativa. Deles resultaram informações relevantes, como a menor incidência de reestenose após implantação de um só *stent*, os melhores resultados conseguidos com a implantação de *stents* na artéria descendente anterior proximal¹⁰⁷, a taxa de reestenose acrescida com a implantação de *stents* múltiplos¹⁰⁸, e de *stents* múltiplos parcialmente sobrepostos¹⁰⁹, a menor taxa

de reestenose associada ao maior diâmetro obtido após a implantação do *stent*¹¹⁰, e os resultados superiores à angioplastia por balão conseguidos com implantação de *stents* em estenoses previamente dilatadas¹¹¹, e em estenoses de *bypasses* venosos aorto-coronários^{112 113}.

Os estudos envolvendo a utilização de *stents*, publicados entre 1988 e 1992, evidenciavam que esta técnica que apresentava os méritos já identificados, se associava a elevada taxa de complicações hemorrágicas e vasculares (de 2,7% a 26%), e condicionava taxas de trombose subaguda que variavam entre 2,7% e 20%¹¹⁴.

A diversidade de situações clínicas, as diferentes indicações de implantação, a variabilidade dos métodos de avaliação do diâmetro luminal, e a multiplicidade de critérios para definição de reestenose, inviabilizavam a correcta validação da eficácia dos *stents* na diminuição da taxa de reestenose. Era por isso necessário realizarem-se estudos randomizados, que avaliassem a eficácia dos *stents* em relação à angioplastia por balão. Nesse contexto surgiram dois estudos independentes, cujos resultados viriam a modificar o curso da angioplastia coronária: O STRESS Study (*Stent* REStenosis Study), e o BENESTENT Study (BELgium and NEDerlands STENT).

O estudos STRESS e BENESTENT incluíram respectivamente 410 e 520 doentes, e destinaram-se a comparar os resultados angiográficos tardios e a evolução clínica, relativos à implantação de *stents* de Palmaz-Schatz versus angioplastia por balão, em lesões focais (<15 mm) de artérias coronárias nativas com diâmetro igual ou superior a 3,0 mm, sem reestenose prévia^{115 116}.

Quadro I Resultados dos Estudos BENESTENT e STRESS

	BENESTENT			STRESS		
	Balão (n=257)	Stent (n=259)	p	Balão (n=202)	Stent (n=205)	p
<i>End point</i> clínico composto						
Fase hospitalar	6,2%	6,9%	NS	7,9%	5,9%	NS
No follow-up	29,6%	20,1%	<0,05	23,8%	19,5%	NS
Sobrevida sem eventos (F-U)	70,4%	79,9%	<0,05	76,2%	80,5%	NS
Oclusão / trombose	2,7%	3,5%	NS	1,5%	3,4%	NS
Complicações						
Hemorrágicas e vasculares	3,1%	13,5%	< 0,05	4,0%	7,3%	< 0,05
Internamento (dias)	3,1	8,5	< 0,05	2,8	5,8	< 0,05
Taxa de Reestenose	32%	22%	0,02	42,1%	31,6%	0,046

Os doentes randomizados para a implantação de *stent* apresentaram resultados angiográficos francamente melhores do que os conseguidos com a angioplastia por balão, caracterizados por maior ganho luminal agudo, e maior diâmetro luminal mínimo. Mais importante foi o facto desse maior diâmetro

diminuição de 33% na taxa de reestenose no STRESS, e de 39% no BENESTENT. A sobrevida livre de eventos cardíacos *major* foi também maior no grupo dos doentes tratados com *stent* (81% vs 74% no STRESS, e 80% vs 70% no BENESTENT), tendo essa diferença resultado da redução em 51% da necessidade de repetição de angioplastia. A terapêutica hipocoagulante utilizada no grupo do *stent*, não impediu que se registassem percentagens de trombose subaguda de 3,4% e 3,5% nos estudos STRESS e BENESTENT, respectivamente, e condicionou taxas de complicações hemorrágicas e vasculares francamente maiores nestes grupos de doentes (7,3% vs 4,0% [$p<0,05$] no STRESS, e 13,5% vs 3,1% [$p<0,005$] no BENESTENT), associadas a um acréscimo marcado do tempo de internamento hospitalar (5,8 vs 2,8 [$p<0,005$] no STRESS, e 8,5 vs 3,1 [$p<0,005$] no BENESTENT).

Os resultados enunciados permitiram concluir que a implantação de *stents* de Palmaz-Schatz em lesões focais "de novo", em artérias nativas com calibre igual ou superior a 3,0 mm, se associava a diminuição da taxa de reestenose relativamente à angioplastia por balão, mas à custa de aumento significativo das complicações hemorrágicas e vasculares, e de taxa de trombose subaguda significativa.

A identificação de que o processo de reestenose associada ao *stent* se completa um pouco mais tarde do que a associada à angioplastia por balão ¹¹⁰, justificou o grande interesse na avaliação a longo prazo dos resultados conseguidos com a implantação destas próteses intracoronárias.

A avaliação dos resultados ao fim do 1º ano no grupo do BENESTENT ¹¹⁷ demonstrou que não havia diferença entre os dois grupos relativamente à taxa de mortalidade, e à incidência de AVC, enfarte do miocárdio ou necessidade de revascularização cirúrgica, mas que a necessidade de repetição de angioplastia era francamente menor no grupo tratado com a implantação de *stent* (10% vs 21%: $p=0,001$). Os investigadores do Palmaz-Schatz *Stent* Study Group observaram taxa de reestenose angiográfica aos seis meses na ordem dos 14% para as lesões que não tinham sido previamente tratadas por angioplastia, que não era significativamente afectada pela localização ou pelo diâmetro de referência, e que se mantinha sem diferença significativa ao fim do primeiro ano. O *follow-up* clínico ao fim desse período mostrou a taxa de mortalidade global de 0,7%, com ocorrência de enfarte do miocárdio em 3,7% dos doentes (91% dos quais secundário a trombose subaguda), mantendo-se 80% livres de eventos cardíacos adversos ¹¹¹.

Avaliações clínicas e angiográficas mais tardias confirmaram o bom prognóstico associado à implantação de *stents*, como ficou expresso nos estudos de Kimura et al. ¹¹⁸, e Laham et al. ¹¹⁹.

Este último estudo revestiu-se de interesse especial, por ter avaliado de forma sistemática segundo critérios clínico e angiográficos os 173 doentes tratados 4 a 6 anos antes por angioplastia com a implantação de *stent*. Dos resultados relativos ao *follow-up* tardio justifica-se referir que à data da conclusão do estudo 13,7% dos doentes tinham falecido, 49,7% tinham tido complicações cardíacas *major* (39,4% tinham repetido revascularização), 12,6% enfarte do miocárdio, e 68,6% estavam vivos e livres de angina. Dos doentes que repetiram revascularização, apenas 18,9% a repetiram no mesmo local, tendo apenas 4,6% dos casos ocorrido depois de um ano. Após documentação da permeabilidade do *stent* na avaliação realizada aos 6 meses, apenas 1,7% dos doentes teve reestenose do *stent*.

Pela análise de Kaplan-Meier, as taxas de sobrevivência cumulativa ao fim de 1, 3 e 5 anos foram de 95,4%, 87,9% e 86,7% respectivamente, as de sobrevivência livre de enfarte foram de 95,9%, 89,2%, 86,6% respectivamente para os mesmos períodos, e as de sobrevivência livre de eventos *major* foram respectivamente de 74,3%, 58,2% e 50,7%. A probabilidade cumulativa de ser submetido a qualquer tipo de revascularização foi de 15,6% para os primeiros 6 meses, 24,3% para o primeiro ano, 35,3% para o terceiro, e 41,2% para o quinto. A probabilidade de TVR (Target Vessel Revascularization) foi de 14,4% aos 6 meses, e de 21,4%, 27,4% e 31,3% respectivamente para o 1º, 3º e 5º anos.

Estes resultados mostravam uma sobrevivência ao fim do 1º ano francamente mais elevada do que a registada com a angioplastia por balão (74,3% vs 66%),²⁹ embora mais baixa do que os 80,5% e os 79,9% observados no STRESS e no BENESTENT, e identificaram que a probabilidade de haver necessidade de repetir a angioplastia no local onde tinha sido colocado *stent* (TSR) era de 8,7% aos 6 meses, 14% ao 1º ano, e que a partir daí era atingido um *plateau* que se localizava entre os 17% e os 20%. A necessidade de proceder a revascularização de um segmento com *stent* ao fim do primeiro ano foi de 1,7%, o que traduz a baixa incidência de reestenose depois daquele período. Mais uma vez, a elevada taxa de complicações hemorrágicas (10,9%) e vasculares (12,6%) e a incidência mantida de trombose subaguda limitavam a exuberância dos resultados a médio prazo.

Parecia indiscutível que a implantação de *stents* se associava a melhores resultados do que a terapêutica convencional no tratamento da oclusão aguda pós-angioplastia, e que diminuía a taxa de reestenose, relativamente à angioplastia convencional por balão. No entanto, a manutenção de valores significativos de trombose associados à implantação de *stents*, e as elevadas percentagens de complicações hemorrágicas e vasculares, limitavam o sucesso e determinavam novas condições que implicavam resolução urgente.

De facto, a utilização dos *stents* no tratamento da doença coronária aterosclerótica introduziu um novo e terrível problema que viria a questionar em parte o seu próprio interesse. Referimo-nos à trombose aguda e subaguda. Era já reconhecido desde as experiências em animais, que a introdução de próteses de materiais diversos em sistemas arteriais, condicionavam o desenvolvimento de fenómenos trombóticos¹²⁰. No início, e como foi já referido, pensava-se que estas alterações surgiam apenas quando era quebrada a integridade endotelial¹²¹, mas posteriormente verificou-se que esta ideia carecia de fundamento científico, e os fenómenos trombóticos desenvolviam-se mesmo com parede arterial íntegra. Com o início da utilização destas próteses em sistemas arteriais humanos, coronários e periféricos⁸⁵, rapidamente se constatou que os *stents* eram por si próprios trombogénicos, e que essa propriedade poderia depender de características físicas do próprio *stent*, como a configuração, o tamanho, ou o material de que eram feitos⁹⁰. De facto, havia razões óbvias para equacionar estes problemas, uma vez que as primeiras séries europeias e americanas, utilizando *stents* diversos (Wallstent, Gianturco-Roubin e Palmaz-Schatz), se associaram a devastadores 15% de taxa de trombose^{86 122 88}. Estes acontecimentos trombóticos, que podem ocorrer entre o primeiro minuto pós-implantação e o 30º dia (altura em que é acabada a reepitelização), ocorrem em média entre o 5º e o 8º dia^{123 9}, e assumem uma

enorme gravidade clínica, uma vez que os períodos em que mais frequentemente se verificam correspondem já à fase pós-hospitalar, e se associam frequentemente a enfarte do miocárdio (61%), e menos frequentemente a morte súbita (12%) ¹²³. A constatação da gravidade desta complicação, condicionou uma atitude terapêutica e um modo de intervenção, que pudessem fazer face a esta enorme limitação. Desenvolveram-se por isso estratégias hipocoagulantes de agressividade crescente, tornando-se frequente encontrar no fim dos anos 80, protocolos que incluíam sete ou mais fármacos antitrombóticos e hipocoagulantes (aspirina, dextran, heparina, dipiridamol, sulfimpirazona, urokinase e dicumarínicos) ⁸². No entanto os resultados desta pesadíssima estratégia terapêutica não foram os esperados, e não só não se conseguiu controlar a elevada taxa de trombose associada à implantação de *stents*, como se promoveu o desenvolvimento de complicações hemorrágicas e vasculares que atingiam frequentemente os 10% ¹²⁴, correspondendo ao dobro ou ao triplo das observadas na angioplastia por balão.

O início dos anos 90 foi caracterizado por um cuidado obsessivo relativamente ao cumprimento dos protocolos hipocoagulantes associados à implantação de *stents*. Desta estratégia, associada à identificação dos factores preditivos de trombose subaguda, resultou a diminuição acentuada desta complicação, que atingiu nessa altura valores semelhantes aos observados para a oclusão aguda (3%-5%) ^{115 116}. Esses protocolos terapêuticos contemplavam no essencial a associação de heparina, aspirina e dicumarínicos, sendo estes últimos mantidos durante períodos que variavam entre os 3 e os 6 meses. Num estudo de revisão, que associou todos os artigos publicados relativos à trombose dos *stents*, Mak K-H, do grupo da Cleveland Clinic ¹²³, identificou a implantação de *stents* em situação de *bail-out* ^{125 126 127 128 129}, os vasos de calibre inferior a 3,0 mm ^{130 87 131 132 133 134}, e condições anatómicas como o envolvimento osteal, a presença de trombo, e as oclusões totais ¹²⁹, como os principais factores clínicos e angiográficos preditivos de trombose subaguda. Eram reconhecidas as condições adversas, conhecia-se a importância da hipocoagulação na prevenção da trombose, mas mantinham-se as elevadas taxas de complicações hemorrágicas ^{115 116}, que em conjunto com o tempo necessário à estabilização dos níveis de hipocoagulação determinavam longos períodos de internamento hospitalar. Os custos de um internamento longo, associados aos do tratamento das complicações hemorrágicas e vasculares e os referentes à própria técnica, determinavam preços por procedimento que se afastavam muito pouco dos da cirurgia de revascularização ¹³⁵.

Em 1993, António Colombo, empregando uma técnica muito mais agressiva, caracterizada pela implantação de *stents* sistematicamente guiada por eco intravascular (IVUS [intravascular ultrasound]) ¹³⁶, deu o primeiro passo na mudança que conduziria os *stents* ao lugar que actualmente ocupam. Estudos anteriores utilizando esta técnica ¹³⁷, tinham já permitido constatar que a imagem angiográfica perfeita após implantação do *stent* nem sempre correspondia à completa expansão deste, e frequentemente não existia uma correcta aposição do *stent* à parede do vaso. A utilização sistemática da sobredilatação a alta pressão com balões sobredimensionados, permitiu-lhe otimizar a implantação do *stent*, conseguindo a sua expansão completa, e a correcta aposição à parede do vaso. Dessa forma pôde suprimir a hipocoagulação sistémica a todos os doentes que apresentaram critérios de

sucesso pós-angioplastia, e mantendo apenas um regimen antitrombótico constituído por aspirina e/ou ticlopidina, conseguiu taxas de trombose subaguda inferiores a 1%. A análise da incidência cumulativa de eventos cardíacos adversos *major* (MACE) aos seis meses, revelou uma incidência global de 19,2%, e taxas de enfarte não fatal de 5,7%, 1,9% de taxa de mortalidade, repetição de angioplastia em 13,1%, necessidade de cirurgia de revascularização em 6,4%, e complicações vasculares em 0,6%. Estes números atestavam que esta técnica era clínica e angiograficamente aceitável, e se associava a baixa incidência de trombose subaguda, a número reduzido de eventos cardíacos *major* aos seis meses, e a baixa frequência de complicações vasculares.

Em 1994, Barragan et al. propunham a substituição do protocolo de anticoagulação clássico constituído por heparina, aspirina e dicumarínicos, por um outro em que se eliminavam os hipocoagulantes orais após o procedimento, e se mantinham apenas a aspirina e a ticlopidina ¹³³. Os resultados conseguidos, caracterizados por incidência de trombose subaguda aos trinta dias de 3,6%, taxa de sobrevida livre de eventos ao fim do primeiro mês de 97%, taxas de mortalidade e de enfarte do miocárdio de 1,5% e 1,3% respectivamente, ausência de necessidade de cirurgia de revascularização, e baixa incidência de complicações vasculares (3,6%), despertavam enorme interesse, e justificavam avaliação a maior escala. De imediato o Registo Multicêntrico Francês ¹³⁸, liderado por Marie-Claude Morice, fez prova dos bons resultados desta estratégia. Esse estudo, realizado em quatro fases definidas pelo tempo de utilização da heparina de baixo peso molecular (LMWH) após o procedimento, estudou no conjunto 2900 doentes submetidos a implantação de *stent*, tratados com aspirina e ticlopidina, sem hipocoagulação oral. Sem utilizar a implantação guiada por IVUS, e realizando apenas a sobredilatação do *stent* a alta pressão, conseguiu taxas de sobrevida livre de complicações cardíacas *major* ao fim do primeiro mês na ordem dos 97%. Ocorreu trombose subaguda do *stent* em 1,8% dos casos, de que resultou morte em 0,5%, enfarte do miocárdio em 0,6%, e cirurgia de revascularização em 0,3%. A trombose foi mais frequente em artéria dilatadas com balões de diâmetro inferior a 3,0 mm, em situações de *bail-out*, e em doentes com angina instável ou enfarte do miocárdio. As complicações hemorrágicas, que justificaram a realização de transfusão, reparação vascular ou ambas, ocorreram em apenas 1,9% dos doentes, principalmente em mulheres, em situações em que foi mantida mais tempo a utilização da LMWH (primeiras fases do estudo), quando se utilizaram introdutores arteriais de maior calibre, nas situações de *bail-out*, e na implantação de *stents* em *bypasses* venosos.

Estes resultados permitiram concluir que o tratamento com aspirina e ticlopidina após a implantação de *stents* se associava a baixa incidência de trombose subaguda e de complicações hemorrágicas, e que a utilização da LMWH não melhorava os resultados relativos à trombose subaguda e aumentava a incidência de complicações hemorrágicas.

Durante o mesmo período, fazendo parte do grupo de Jean Marco, publicámos os resultados correspondentes a séries de doentes tratados com vários tipos de *stents*, associando aspirina e ticlopidina sem hipocoagulação oral, tendo obtido elevadas taxas de sucesso imediato, e baixas incidências de trombose subaguda e de complicações vasculares ^{139 140 141 142}.

Parecia inquestionável que a ticlopidina era um antiagregante potente, e que em associação com a aspirina acentuava a inibição da agregação plaquetária durante a intervenção ^{143 144}, desempenhando um papel muito importante na prevenção da trombose associada à implantação de *stents*. No entanto, os seus efeitos laterais ¹⁴⁵, que embora pouco frequentes ^{146 147} se revestiam de importante gravidade clínica, justificavam o interesse em ser estabelecida uma relação clara entre os resultados e a utilização dos novos protocolos terapêuticos. Por outro lado, os bons resultados que se iam acumulando relativamente à utilização de protocolos terapêuticos mais simples, permitiam que se ponderasse a utilização da aspirina isolada. Havia cada vez mais razões para se pensar que era a técnica de implantação a grande responsável pelos fenómenos trombóticos, que tornavam extraordinariamente actual a pergunta provocativa posta por Patrick Serruys num editorial algum tempo antes: "Quem é trombogénico, o *stent* ou o médico?".

Nessa linha de orientação, Albiero et al. ¹⁴⁸ realizaram um estudo envolvendo 801 doentes, com a intenção de validar a associação aspirina /ticlopidina, e avaliar a eficácia da utilização isolada da aspirina. Foram tratados 537 doentes com aspirina e ticlopidina, e 264 apenas com aspirina. Na maioria dos casos a decisão sobre o regime terapêutico foi da responsabilidade do operador, embora 226 tenham sido sujeitos a decisão aleatória. A taxa global de trombose do *stent* foi idêntica nos dois grupos (1,9%), e a taxa de trombose subaguda foi também muito semelhante (1,3% vs 1,9% para os grupos de aspirina e aspirina mais ticlopidina, respectivamente). Apesar de pouco expressivas sob ponto de vista numérico, determinaram morte em 25% dos doentes e enfartes do miocárdio não fatais em 75%, o que ilustra a gravidade clínica associada a esta complicação. A incidência de complicações locais foi muito baixa nos dois grupos (1,3% vs 1,9%), e as reacções adversas à ticlopidina só se verificaram em 1,9% (*rash* cutâneo em 0,9%, perturbações gastrointestinais em 0,4%, e neutropenia em 0,6%).

As diferentes condições clínicas, a grande variedade de *stents* utilizados, a diferença do tamanho da amostra, a existência de um grupo em que a decisão terapêutica foi aleatorizada, e a menor percentagem de factores de risco para a trombose no grupo tratado apenas com aspirina, põe em causa estes resultados, e não responde à pergunta inicialmente formulada se a aspirina isolada pode ou não substituir com eficácia e segurança a associação da aspirina com a ticlopidina.

Outros estudos com menor número de doentes, e utilizando vários tipos de *stents*, procuraram avaliar a eficácia terapêutica da aspirina isolada, comparando-a com a associação com a ticlopidina ¹⁴⁹, ou com protocolos envolvendo anticoagulantes ¹⁵⁰. No entanto, a selecção apertada de critérios de sucesso angiográfico pós-implantação para a sua utilização, limitavam a extrapolação dos resultados para todas as situações de implantação de *stents*.

Interessava definir a melhor estratégia terapêutica que pudesse ser utilizada de forma sistemática em todos os doentes que beneficiassem da implantação de *stent*. Nesse contexto surgiram cinco estudos: o MUST, o STRESS III, o STARS, o MATTIS, e o FANTASTIC.

O MUST (The European Multicenter *Stent* with Ticlopidine) foi um estudo prospectivo de observação, sem ocultação, que avaliou em 260 doentes o efeito da associação da aspirina (100 mg/dia) com a ticlopidina (250.500 mg/dia), depois da implantação electiva de *stents* sobredilatados a alta pressão. Os resultados mostraram baixa incidência de complicações agudas, que incluíram apenas 0,4% de CABG e 2,1% de enfarte não fatal, sem mortalidade. Surgiu trombose subaguda em 1,15% dos doentes, e 1,9% teve que ser submetida a nova angioplastia. A revascularização da lesão alvo foi necessária em menos do que 10% dos casos, com cirurgia realizada em 1,5%, e angioplastia em 5,8% dos casos. Não houve mortes nem enfartes tardios ¹⁵¹.

O STRESS III Trial, um estudo com 250 doentes com critérios de inclusão semelhantes aos dos estudos STRESS I e STRESS II, foi também realizado para avaliar os resultados imediatos e a longo prazo da implantação de *stents*, utilizando um protocolo terapêutico constituído por aspirina e ticlopidina. Comparando com os resultados das fases anteriores, os doentes do STRESS III tiveram a mesma taxa de sucesso (96,1% vs 96,7%), menos trombose do *stent* (3,4% vs 1,2%: $p=0,12$), e menos complicações hemorrágicas e vasculares (7,3% vs 0,6%: $p=0,003$) ¹⁵².

Também no *Stent* Antithrombotic Regimen Study (STARS), dos três regímenes terapêuticos em comparação, a associação da aspirina com a ticlopidina foi o que se associou a melhores resultados, com as taxas de trombose subaguda mais baixa, e com a menor incidência de *Major Adverse Cardiac Events* (MACE) aos 30 dias ¹⁵³.

O estudo MATTIS (The Multicenter Aspirin and Ticlopidine Trial after Intracoronary *Stenting*) randomizou 350 doentes de alto risco nas primeiras 6 horas após implantação de *stent*, para receber durante 30 dias aspirina (250 mg/dia) e ticlopidina (500 mg/dia), ou aspirina (250 mg/dia) e dicumarínicos. Os resultados mostraram menor incidência de MACE aos 30 dias nos doentes tratados com aspirina e ticlopidina (5,6% vs 11%), e diferença significativa das complicações hemorrágicas e vasculares, que no grupo da aspirina e ticlopidina foram de 1,7%, e no grupo da aspirina e dicumarínicos de 6,9% ($p=0,02$). A análise do *end point* composto (morte, enfarte, CABG, e re-PTCA) aos seis meses não mostrou diferença entre os dois grupos, que apresentaram taxas de 16,8% e 16,2%, respectivamente. O facto de ser apenas um estudo de *follow-up* clínico, não permitiu aos autores definirem a incidência de trombose associada a cada série de doentes ¹⁵⁴.

O FANTASTIC Study, foi um dos últimos estudos randomizados realizados para avaliar a eficácia relativa de duas estratégias terapêuticas: aspirina mais ticlopidina e aspirina mais hipocoagulação oral. Os resultados mostraram que a associação dos dois antiagregantes plaquetários determinava uma menor incidência de complicações hemorrágicas (13,5% vs 21%: $p=0,03$), uma menor taxa de eventos cardíacos em doentes com *stents* implantados electivamente (2,4% vs 9,9%: $p=0,01$), e um muito menor tempo de hospitalização (4,3 vs 6,4 dias: $p=0,0001$) ¹⁵⁵.

Também outros estudos de menores dimensões, como os publicados por Goods et al., ¹⁵⁶ e por Schöming et al. ¹⁵⁷ atestaram a eficácia da associação da aspirina com a ticlopidina na implantação electiva ou urgente de *stents* de Gianturco-Roubin e de Palmaz-Schatz, não guiada por ultrassons.

Mas estes estudos não representam o fim desta história, nem os excelentes resultados conseguidos com as novas estratégias terapêuticas foram considerados como definitivos ou inultrapassáveis. Uma pequena percentagem de trombose subaguda representa ainda um número importante de doentes que desenvolve enfarte do miocárdio ou morte súbita. Portanto o esforço deve continuar de forma a que tendencialmente aquela percentagem de aproxime de zero.

Existem dados que sugerem que determinadas características físicas do *stent* se possam associar a taxas mais ou menos elevadas de trombose subaguda ⁹⁰. As características do material, as diferenças na geometria, a natureza do acabamento da superfície, a carga eléctrica, e a força radial, foram apontados como alguns dos possíveis responsáveis no eventualmente diferente comportamento de cada *stent* relativamente à trombose subaguda. Tendo como referência o *stent* de Palmaz-Schatz, em 1996 estavam a decorrer nos Estados Unidos oito estudos com o objectivo de avaliar a eficácia de outros tantos "novos" tipos de *stents* ¹⁵⁸.

Além da configuração e da constituição do *stent*, vários revestimentos passivos ou activos podem ainda modificar o seu perfil trombogénico. Foi com o objectivo de avaliar a eficácia dos *stents* de Palmaz-Schatz revestidos por um polímero ligado de forma covalente à heparina, que se realizou o BENESTENT II Pilot Study ¹⁵⁹.

Este estudo consistiu em três fases iniciais (I, II e III) durante as quais o reinício da heparina foi progressivamente mais tardio (6, 12 e 36 horas), e numa quarta fase em que a heparina e os dicumarínicos foram substituídos por 250 mg de ticlopidina e 100 mg de aspirina. Não ocorreu trombose do *stent* em nenhum doente durante as 4 fases, e a taxa global de sucesso à alta hospitalar foi de 99%. As complicações hemorrágicas caíram de 7,9% na fase I, para 5,9%, 4%, e 0% nas três fases seguintes, e o tempo de internamento hospitalar também decresceu de forma significativa durante o decurso das várias fases do estudo (de 7,4 dias na fase I, e 6,1, 7,2, e 3,1 nas fases consecutivas). A taxa global de reestenose foi de 13% (15% na fase I, 20% na fase II, 11% na fase III, e 6% na fase IV). Aos seis meses estavam livres de sintomas 84% dos doentes incluídos na fase I, 75% dos da fase II, 94% dos da fase III, e 92% dos da fase IV.

O estudo BENESTENT II, que surgiu na sequência do BENESTENT Pilot-Study, investigou a estratégia da implantação de *stents* de Palmaz-Schatz revestidos de heparina (n=414) em associação com antiagregantes plaquetários, comparada com a angioplastia por balão (n=413) em doentes com angina estável, ou estabilizada, em uma ou mais lesões "de novo" com menos de 18 mm de comprimento, em vasos de calibre igual ou superior a 3 mm ¹⁶⁰.

A taxa de sucesso inicial foi de 99% para os dois grupos, ocorreu trombose subaguda em 1 doente (0,2%), e oclusão arterial aguda em 1,7%; a taxa de complicações vasculares foi semelhante (1,2% vs 1,0%), o tempo de internamento hospitalar foi de 2,8 dias no grupo do *stent* e 2,3 dias no grupo do balão, e apenas 10 doentes tiveram que interromper a ticlopidina por efeitos laterais *minor*.

Os resultados aos 6 e 12 meses mostraram menor incidência de eventos cardíacos adversos no grupo tratado com *stents*, e a análise angiográfica

identificou taxas de reestenose significativamente diferentes para os dois grupos, a favor do grupo tratado com *stent* (16% vs 31% para os grupos *stent* e balão, respectivamente).

Estes resultados, apesar de encorajadores, não forneceram prova definitiva acerca das propriedades trombo-resistentes dos *stents* revestidos com heparina. Vários outros factores não relacionados com o revestimento podem ter sido responsáveis pela diferença dos resultados observados, quando comparados com os do BENESTENT I. Além dos doentes do BENESTENT II terem artérias de calibre ligeiramente superior, e apresentarem diâmetro luminal mínimo mais elevado, a experiência dos operadores, a disponibilidade de eco intravascular e da angiografia quantitativa "on-line", e a sobredilatação dos *stents* a alta pressão, podem ter também contribuído para os melhores resultados verificados, e para a ausência de trombose do *stent* observada.

É indiscutível que as novas técnicas de implantação associadas aos novos protocolos antiagregantes condicionaram uma viragem na cardiologia de intervenção, desdramatizando os resultados associados à implantação de *stents*. É hoje em dia sentimento geral que os *stents* fazem parte do quotidiano dos laboratórios de hemodinâmica. Um pior resultado angiográfico não é actualmente aceitável, e os belos resultados conseguidos pela implantação de *stents* fascinam facilmente o operador, que frequentemente tem dificuldade em resistir a esse apelo plástico, independentemente da sua validade científica.

Disso fazem prova os números relativos à sua utilização, que na Europa, por estar menos condicionada às determinações rígidas relativas à introdução de novos materiais e novas opções terapêuticas do que os Estados Unidos da América, tem registado crescimentos fabulosos.

Em 29 dos 37 países membros da Sociedade Europeia de Cardiologia, representantes de uma população de aproximadamente 490 milhões de habitantes, realizaram-se durante 1994, 224.722 angioplastias coronárias, que representaram um aumento de 20% relativamente ao ano anterior. A implantação de *stents* no mesmo ano realizou-se em 21.599 intervenções, o que representou um crescimento de 235% relativamente ao ano anterior ¹⁶¹.

Em 1995, em 30 países europeus (população de 550 milhões de habitantes) foram realizadas 278.982 angioplastias (aumento de 24% relativamente a 1994), e foram implantados *stents* em 80.383 intervenções coronárias, o que representa um aumento de 272% relativamente ao ano de 1994 ¹⁶².

Provavelmente os próximos Registos Europeus de Cardiologia de Intervenção ainda nos vão surpreender com maiores taxas de crescimento relativas à implantação de *stents* intracoronários. O crescimento desses números virá eventualmente dar razão à opinião provocatória expressa por Patrick Serruys no "Endovascular Therapy Course" de 1999, ao afirmar que acredita que no ano 2000 serão implantados *stents* a todos os doentes que forem submetidos a angioplastia coronária.

O futuro o dirá!

Entretanto novas armas farmacológicas surgiram (novos fármacos anti-trombóticos), novas técnicas se desenvolveram (braquiterapia vascular), e

novas estratégias se definirão, para transformar a angioplastia em geral, e a implantação de *stents* em particular, em procedimentos progressivamente mais seguros, e cada vez mais eficazes.

NOVAS TERAPÊUTICAS ANTITROMBÓTICAS: O TERCEIRO PASSO DE UMA ENORME CAMINHADA.

O conhecimento dos mecanismos de activação e agregação plaquetária associados às condições trombóticas presentes nos síndromes isquémicas agudos, e às modificações condicionadas pela agressão física promovida pelo balão na angioplastia, permitiram que se desenvolvesse um novo grupo de fármacos que actua na via final comum da agregação plaquetária. Esse grupo, globalmente conhecido por inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), representa provavelmente um dos maiores avanços registados na terapêutica antitrombótica nos últimos anos.

Os GP IIb/IIIa actualmente disponíveis, agrupam-se em três classes principais: Os anticorpos monoclonais (abciximab), os inibidores peptídicos (eptifibatide), e os inibidores não peptídicos (tirofiban e lamifiban). Desses, apenas o abciximab (Reo Pro ®), o eptifibatid (Integrelin ®), e o tirofiban (Agrastat ®), foram utilizados em estudos no contexto da angioplastia coronária.

O abciximab foi o mais ampla e profundamente estudado. Este anticorpo monoclonal quimérico do fragmento Fab liga-se aos receptores GP IIb/IIIa e aos receptores da vitronectina, que estão envolvidos na migração e proliferação das células musculares lisas.

O primeiro grande estudo que avaliou a eficácia deste inibidor da GP IIb/IIIa na prevenção da oclusão arterial aguda e do enfarte do miocárdio foi o EPIC study (Evaluation of 7E3 for the Prevention of Ischemic Complications)¹⁶³. A intenção deste estudo randomizado que envolveu 56 centros e 2.100 doentes, foi o de avaliar se bolus mais perfusão de abciximab durante 12 horas, ou bolus de abciximab mais perfusão de placebo durante o mesmo período, seriam mais efectivos do que o placebo na redução da incidência de complicações isquémicas em doentes de alto risco submetidos a angioplastia coronária ou a aterectomia. Eram definidos como de alto risco os doentes que tivessem angina instável, os que realizassem angioplastia directa ou de recurso durante as primeiras 12 horas de evolução de um enfarte do miocárdio, ou os que tivessem lesões com características morfológicas consideradas de alto risco. Além da droga em estudo, todos os doentes receberam aspirina por via oral, e heparina não ajustada ao peso, por via endovenosa.

Os resultados aos 30 dias mostraram diminuição de 35% na incidência do *end point* composto por morte, enfarte, e reintervenção urgente, com a utilização do abciximab em bolus mais perfusão, relativamente ao placebo

(8,3% vs 12,8%), conseguindo-se resultados intermédios entre os referidos valores com a utilização isolada do bolus de abciximab ¹⁶⁴. Aos benefícios observados associaram-se no entanto taxas de complicações hemorrágicas mais de 2 vezes superiores às observadas no grupo placebo (14,0% vs 6,6%). Os benefícios com a utilização do bolus mais perfusão mantiveram-se aos 6 meses, com diminuição da incidência de eventos *major* na ordem dos 23%, sobretudo à custa de menor necessidade de repetir revascularização por cirurgia (CABG) ou por angioplastia.

Aos três anos de "follow up" observou-se redução de 13% na incidência do *end point* composto no grupo tratado com bolus mais perfusão relativamente ao grupo que recebeu placebo, sendo este valor definido pela redução de 21% na taxa de enfarte, e de 13% na necessidade de novo gesto de revascularização. A redução de 60% na taxa de mortalidade aos 3 anos limitou-se apenas aos doentes de alto risco, ou seja, os com enfarte do miocárdio em evolução e os com angina instável ¹⁶⁵.

No subgrupo dos 489 doentes com angina instável, a associação de bolus mais perfusão de abciximab determinou a redução de 62% na incidência de morte, enfarte do miocárdio, e revascularização urgente aos 30 dias, comparada com o placebo, com reduções marcadas nas frequências de morte (1,2% vs 3,2%) e enfarte do miocárdio. Aos seis meses, a redução na incidência de morte e enfarte do miocárdio foi ainda mais acentuada no grupo tratado com abciximab, tendo essa diferença sido mantida durante os 3 anos de seguimento clínico ¹⁶⁶.

Outros grupos beneficiaram também da utilização do abciximab, de que se destacam os doentes com enfarte do miocárdio ¹⁶⁷, os que apresentavam anatomia coronária de alto risco independentemente da apresentação clínica ¹⁶³, e os que apresentavam imagem de trombo coronário visualizável por angiografia ¹⁶⁸.

Mas os bons resultados observados relativos à diminuição das complicações isquémicas acompanharam-se de aumento muito significativo das complicações hemorrágicas e vasculares. As complicações hemorrágicas não relacionadas com a cirurgia de revascularização foram duas a três vezes mais frequentes nos doentes a receber abciximab, ocorrendo em 10,6% dos doentes ¹⁶⁹. A análise multivariável identificou como factores preditivos de maior risco hemorrágico a idade (complicações mais frequentes em doentes mais velhos), o baixo peso corporal, e o enfarte do miocárdio como forma de apresentação clínica. As variáveis associadas a maior perda hemorrágica incluíram a idade, o sexo feminino, baixo peso corporal, pressões diastólicas elevadas, o enfarte do miocárdio, as lesões tipo C, e o tratamento com abciximab. O risco aumentado de hemorragia associou-se às mesmas variáveis clínicas, e também aos procedimentos mais longos, à utilização de balão intra-aórtico, à implantação de *stents*, e à realização de cirurgia (CABG).

A percepção de que esta elevada incidência de complicações hemorrágicas pudesse depender da dose de heparina utilizada, que não foi ajustada ao peso, levou à correcção desta estratégia no estudo que viria a ser realizado na sequência deste, denominado EPILOG Trial (Evaluation in PTCA to Improve Long-Term Outcome with Abciximab GP IIb/IIIa Blokade) ¹⁷⁰.

O EPILOG teve como objectivo avaliar se os resultados demonstrados no EPIC eram extensíveis aos doentes de baixo risco sujeitos a angioplastia, e se

a utilização de doses mais baixas de heparina (ajustadas ao peso) combinadas com abciximab se associavam à manutenção da eficácia e à melhora do perfil de segurança. Este estudo que envolveu 69 Centros Norte-Americanos, randomizou, com dupla ocultação, doentes para receberem placebo mais dose *standard* de heparina, abciximab mais heparina na dose *standard*, ou abciximab mais baixa dose de heparina (70 U/Kg peso, mais bolus necessários para manter o ATC em ≥ 200 seg). Para diminuir ainda mais a probabilidade de complicações hemorrágicas, a heparina foi interrompida imediatamente após o procedimento, e os introdutores retirados logo que o ACT atingisse valores iguais ou inferiores a 175 segundos.

O benefício inequívoco dos dois regímenes que contemplavam o abciximab determinou a interrupção do estudo quando estavam incluídos apenas 2.792 dos 4.800 doentes planeados.

Aos 30 dias, os autores verificaram redução de 56% no *end point* primário, composto por morte, enfarte do miocárdio e revascularização urgente, nos dois grupos que receberam abciximab relativamente ao grupo que recebeu placebo, observando-se reduções semelhantes em cada um dos "end points" isolados.

Como esperado, a percentagem de complicações hemorrágicas *major* foram muito menores no grupo tratado com baixa dose de heparina, tendo-se verificado taxas de 3,5%, 2,0% e 3,1%, respectivamente para os grupos que receberam abciximab mais dose *standard* de heparina, abciximab mais baixa dose de heparina, e dose *standard* de heparina mais placebo.

Aos seis meses mantiveram-se os benefícios com a utilização do abciximab, observando-se redução de 43% na incidência de morte, enfarte do miocárdio e necessidade de revascularização, em ambos os grupos em que foi utilizada aquela droga.

A análise dos resultados realizada ao fim do primeiro ano mostrou redução significativa da taxa do *end point* primário composto (16,1% no grupo placebo, 9,6% no grupo do abciximab com dose reduzida de heparina [$p < 0,001$], e 9,5% no grupo do abciximab com dose *standard* de heparina [$p < 0,001$]), tendo os componentes deste *end point* composto tido reduções de magnitude semelhantes. Outro dado importante fornecido por esta avaliação tardia, foi o de que não foi encontrada diferença significativa entre os 3 grupos relativamente à taxa de revascularização não urgente, o que traduz a falta de eficácia do abciximab na prevenção da reestenose.

A análise de subgrupos individualizados neste estudo, permitiu concluir que a redução nas complicações da angioplastia com abciximab ocorre independentemente das características morfológicas da lesão, com a possível excepção dos doentes tratados por lesões em *bypasses* de safena degenerados ¹⁷¹; que, ao contrário do que ocorreu no EPIC, o tratamento com abciximab nos doentes diabéticos determina também a diminuição da taxa de *end point* composto por morte, enfarte do miocárdio e revascularização urgente, sem no entanto interferir sobre a taxa de revascularização da lesão alvo ao fim de seis meses ¹⁷²; e que este inibidor da GP IIb/IIIa diminui a necessidade de implantação de *stents*, e confere benefício clínico aos doentes que tiveram que receber um *stent* não planeado ¹⁷³.

Em resumo, poder-se-á dizer que o estudo EPILOG confirmou que os benefícios clínicos do abciximab podem ser extrapolados para todos os doentes submetidos a angioplastia coronária, independentemente do seu nível

de risco, e permitiu concluir que a utilização de baixos níveis de heparina, associados à sua interrupção logo após o procedimento, e à retirada precoce dos introdutores arteriais, torna possível dissociar o efeito benéfico do abciximab relativamente à diminuição das complicações isquêmicas, do risco hemorrágico.

O CAPTURE (c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina) foi o terceiro grande estudo a avaliar o efeito do abciximab na redução das complicações isquêmicas associadas à angioplastia. Este estudo que se destinou especificamente a testar a eficácia daquele inibidor GP IIb/IIIa no contexto da angina instável refractária ao tratamento médico, incluiu 1265 doentes, que após angiografia, receberam perfusão de abciximab ou de placebo durante 18-24 horas antes da angioplastia, e até uma hora depois da sua conclusão ¹⁷⁴. O *end point* primário, constituído pela associação de morte, enfarte do miocárdio ou necessidade de revascularização urgente aos 30 dias, ocorreu em 11,3% dos doentes que receberam abciximab, e em 15,9% dos que receberam placebo ($p=0,012$). Esta diferença foi sobretudo devida à diferença na frequência de enfarte do miocárdio antes e durante a angioplastia, que foi bastante menor no grupo tratado com abciximab (0,6% vs 2,1% [$p=0,029$], e 2,6% vs 5,5%, respectivamente). Não se verificou no entanto diferença entre os dois grupos relativamente à taxa de enfarte 24 horas após a angioplastia.

As complicações hemorrágicas foram pouco frequentes nos dois grupos, embora se tenha observado maior incidência no grupo tratado com abciximab (3,8% no grupo do abciximab, e 1,9% no grupo placebo [$p=0,043$]), sobretudo quando a dose de heparina administrada ultrapassava as 100 UI/Kg. Ocorreu trombocitopenia em 5,6% dos doentes tratados com abciximab, e em 1,3% dos tratados com placebo, não se tendo registado outros efeitos laterais significativos.

Aos seis meses, 9,0% dos doentes tratados com abciximab, e 10,9% dos tratados com placebo tinham tido morte ou enfarte do miocárdio ($p=0,19$); enquanto que CABG tinha sido necessária em 5,4%, e 7,1%, respectivamente. A necessidade de novo gesto de revascularização por angioplastia foi semelhante nos dois grupos, o que atesta que o abciximab não afectou a taxa de reestenose.

Pode concluir-se deste estudo que o efeito benéfico do abciximab se faz sentir sobre um dos grupos em que a angioplastia se associa a maior risco de complicações isquêmicas, favorecendo o resultado imediato e até três meses após o procedimento, embora não interfira sobre os resultados aos seis meses em termos de complicações *major* e necessidade de novo gesto de revascularização. A diminuição dos eventos isquémicos antes e durante o procedimento poderão depender da capacidade deste inibidor da GP IIb/IIIa promover a estabilização e "passivação" da placa instável, mostrando os resultados deste estudo que a utilização do abciximab antes da realização da angioplastia na angina instável é uma estratégia adequada. A continuação da perfusão deste fármaco durante pelo menos mais doze horas após a realização da angioplastia parece prudente à luz dos resultados observados nos dois estudos que anteriormente referimos ^{163 170}.

Estes três estudos, que envolveram cerca de 6.000 doentes, atestam de forma indiscutível a eficácia do abciximab na prevenção das complicações isquémicas associadas à angioplastia coronária, em todos os subgrupos de doentes, e em todas as condições anatómicas. Pareceria por isso absolutamente lógico que a sua utilização se estendesse a todos os procedimentos, melhorando de forma indiscutível o desempenho desta forma percutânea de tratamento da doença coronária.

Limitações essencialmente de carácter económico fizeram resfriar um pouco o entusiasmo surgido com o conhecimento desses bons resultados, procurando-se manter a sua utilização em situações de indiscutível risco clínico e angiográfico, ou como suporte após o desenvolvimento das complicações que se pretendem evitar. Análises mais cuidadosas atestam já, tendo em conta a diminuição das complicações associadas ao procedimento e a menor necessidade de novos gestos de revascularização, que a utilização do abciximab apresenta uma relação custo/benefício aparentemente favorável, que se repercute por diminuição dos custos ligados à angioplastia, tendo como referência a angioplastia convencional por balão ¹⁷⁵ ¹⁷⁶. A informação actualmente disponível respeitante à eficácia, segurança e custos do abciximab é favorável, e dá suporte à sua utilização numa grande variedade de circunstâncias ¹⁷⁷.

O peptídeo KGD Integrelin foi também alvo de intensa avaliação no contexto da angioplastia coronária. O IMPACT-I (Integrelin to Minimize Platelet Aggregation and Prevent Coronary Thrombosis) ¹⁷⁸ foi o estudo piloto de avaliação de dose, que levou pelos bons resultados conseguidos à realização do IMPACT-II ¹⁷⁹.

O IMPACT-II foi um estudo randomizado, duplamente cego, que envolveu 4.010 doentes submetidos a angioplastia electiva ou urgente. Os doentes eram incluídos recebendo placebo ou eptifibatide em bolus de 135 µg/Kg seguido de perfusão durante 20 a 24 horas nas doses de 0,5 µg/Kg/min, ou de 0,75 µg/Kg/min.

O *end point* primário aos 30 dias, constituído por morte, enfarte do miocárdio, cirurgia não planeada, nova angioplastia, e implantação de *stent* por oclusão aguda, ocorreu em 11,4% dos doentes no grupo placebo, em 9,2% no grupo eptifibatide 135/0,5, e em 9,9% no grupo eptifibatide 135/0,75. Apesar da diferença entre o placebo e o eptifibatide não ser significativa, a tendência observada era a favor da redução da taxa do *end point* composto. A melhor resposta obtida com a baixa dose foi inesperada, mas o facto da dose do bolus ter sido idêntica, e as primeiras complicações terem surgido precocemente, pode servir de explicação para os dados observados.

A análise secundária dos *end point* individuais mostrou que os doentes tratados com eptifibatide tiveram necessidade de menos *stents* por oclusão aguda, e que o eptifibatide, principalmente em baixa dose, diminuiu a ocorrência de morte e enfarte transmural.

Outro dado relevante foi a baixa incidência de complicações isquémicas durante as primeiras 24 horas, que corresponde ao período em que foi mantida a perfusão.

A avaliação aos seis meses evidenciou um aspecto francamente negativo, ao identificar maior taxa de reestenose nos grupos tratados com as duas doses de eptifibatide.

O último grande estudo publicado envolvendo os inibidores da GP IIb/IIIa no contexto da angioplastia coronária, foi o RESTORE Trial.

Este estudo (The randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis - RESTORE), realizado para determinar se o tirofiban (bolus mais perfusão de 36 horas) reduzia o risco de complicações isquêmicas em doentes submetidos a angioplastia coronária nas primeiras 72 horas de desenvolvimento de angina instável ou enfarte do miocárdio, incluiu 2212 doentes entre Janeiro de 1995 e Dezembro do mesmo ano.

A redução do *end point* composto, constituído por morte, enfarte do miocárdio, e revascularização, nos doentes tratados com tirofiban vs placebo, foi de 38% às 48 horas, de 27% ao 7º dia, e de apenas 16% aos 30 dias. A taxa de complicações hemorrágicas não foi significativamente diferente nos dois grupos (5,3% no grupo tirofiban vs 3,7% no grupo placebo [$p=0,096$]), e a incidência de trombocitopenia não aumentou de forma significativa com a utilização do tirofiban (1,17% vs 0,9%).

Estes resultados permitem concluir que o tirofiban diminui a taxa de complicações isquêmicas durante o período em que decorre a perfusão, mas que esse benefício se perde ao fim dos primeiros trinta dias. Este facto faz prever a necessidade de se associar um inibidor da GP IIb/IIIa com um perfil farmacocinético diferente (como um agente oral), que viabilize a utilização deste fármaco que demonstrou bom perfil de segurança.

Quadro II: Estudos com inibidores GP IIb/IIIa, com *end point* composto

End point composto - Morte+EM+Revascularização (%)			
Estudo	Placebo	Droga	p
EPIC		Abcx bolus + perf.	
30 dias	12,8	8,3	0,008
6 meses	35,1	27,0	0,001
3 anos	47,2	41,1	0,009
EPILOG		Abcx bolus+perf baixa dose/ dose standard	
30 dias	11,7	5,2/5,4	<0,001/<0,001
6 meses	25,8	22,8/22,3	0,07/0,04
CAPTURE		Abcx perfusão	
30 dias	15,9	11,3	0,012
6 meses	30,8	31,0	NS
IMPACT-II		Eptifibatid bol+perf baixa dose/ alta dose (perf)	
30 dias	11,4	9,2/9,9	0,063/0,22
RESTORE		Tirofiban bol+perf	
30 dias	12,2	10,3	0,160

Quadro III: Complicações hemorrágicas nos ensaios com inibidores GP IIb/IIIa,

Complicações hemorrágicas (%)		
Estudo	Placebo	Droga
EPIC		Abcx bolus + perf.
Major	6,6	14,0
Minor	9,8	16,9
EPILOG		Abcx bolus+perf
		baixa dose/ dose standard
Major	3,1	2,0/3,5
Minor	3,7	4,0/7,4
CAPTURE		Abcx perfusão
Major	1,9	3,8
Minor	2,0	4,8
IMPACT-II		Eptifibatid bol+perf
		baixa dose/ alta dose (perf)
Major	4,8	5,1/5,2
Minor	NR	NR
RESTORE		Tirofiban bol+perf
Major	2,1	2,4
Minor	NR	NR

Os estudos clínicos que referimos, que avaliaram mais de 15.000 doentes, e cujos principais resultados se resumem nos quadros II e III, permitem concluir que: 1) a utilização dos inibidores da GP IIb/IIIa pode reduzir o risco de morte, enfarte do miocárdio e necessidade de revascularização urgente num grande leque de doentes com risco diverso, submetidos a angioplastia coronária; 2) que o abciximab é o mais estudado e aquele que revelou melhores resultados, por ser capaz de manter os benefícios conseguidos durante a fase aguda e os primeiros trinta dias, durante um período de tempo mais longo (3 anos); 3) que a modificação do regimen de heparina para doses adequadas ao peso corporal conferiu aos inibidores da GP IIb/IIIa, e particularmente ao abciximab, um perfil de segurança que não limita a sua utilização; 4) que a utilização dos inibidores da GP IIb/IIIa durante um período mais ou menos dilatado pré-intervenção condiciona a estabilização e "passivação" da placa, que se traduz por diminuição das complicações isquémicas antes e durante o procedimento; 5) que a perfusão com abciximab (e eventualmente os outros inibidores da GP IIb/IIIa) deve continuar pelo menos durante 12 horas após a realização da angioplastia, com doses que promovam a inibição de 80% dos receptores IIb/IIIa; e 6) que a utilização dos inibidores da GP IIb/IIIa em situações de oclusão aguda não está ainda bem estudada, pelo que a utilização destes fármacos deve ser ponderada sobretudo como decisão pré-procedimento, tendo em conta os 3 principais parâmetros que orientam a sua utilização, ou seja, a eficácia, a segurança e os custos

STENTS E NOVOS FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS: O FUTURO COMEÇA HOJE

O uso crescente de *stents* na cardiologia de intervenção tem condicionado em parte a diminuição da necessidade de utilização de inibidores da GP IIb/IIIa, ao diminuir a incidência de complicações durante a angioplastia dependentes da oclusão arterial aguda. Em modelos experimentais demonstrou-se que o abciximab suprime de forma muito significativa a trombose do *stent* ¹⁸², e estudos de observação permitiram concluir que a sua associação com a aspirina e a ticlopidina parece condicionar resultados excelentes na prevenção de complicações isquémicas e de trombose subaguda durante a fase hospitalar ¹⁸³.

Provavelmente a melhor informação disponível até ao início de 1998 relativamente à utilização dos inibidores da GP IIb/IIIa em associação à implantação de *stents*, é a que se refere à análise de subgrupos dos estudos EPILOG e CAPTURE que tiveram necessidade de implantação de *stent*. Nesses subgrupos observaram-se reduções de cerca de 50% no *end point* composto por morte, enfarte do miocárdio e necessidade de revascularização aos 30 dias ^{170 174}. No entanto estes resultados correspondiam à implantação não planeada de *stents*, não havendo ainda informação relativa a esta associação na implantação electiva.

Com a publicação dos resultados do estudo EPISTENT em Julho de 1998, toda a informação relativa à associação entre o abciximab e a implantação de *stents* se tornou mais clara e objectiva ¹⁸⁴.

O EPISTENT, um estudo realizado em 63 centros nos Estados Unidos da América e Canadá, estudou 2399 doentes com doença cardíaca isquémica e lesões coronárias passíveis de angioplastia, randomizando-os, com dupla ocultação, para receberem como tratamento placebo mais *stent* (809), *stent* mais abciximab (794), ou angioplastia por balão mais abciximab (796). Todos receberam aspirina (325 mg/dia), e os que foram seleccionados para *stent* receberam também ticlopidina (250 mg bid).

Neste estudo destinado a avaliar o papel do bloqueio dos receptores IIb/IIIa na implantação electiva de *stents*, verificou-se que o *end point* primário constituído por morte, enfarte do miocárdio, ou necessidade de revascularização urgente durante os primeiros trinta dias, se verificou em 10,8% dos doentes do grupo placebo mais *stent*, em 5,3% do grupo abciximab mais *stent* ($p < 0,001$), e em 6,9% dos doentes do grupo balão mais abciximab ($p = 0,007$), traduzindo um benefício indiscutível da utilização da estratégia *stent* mais abciximab. Deste estudo resultaram ainda informações importantes, como a redução significativa de morte e enfarte do miocárdio extenso nos dois grupos que receberam abciximab, a mais baixa incidência de oclusão de ramos

laterais nos grupos tratados com este inibidor da GP IIb/IIIa, e que, ao contrário de todos os outros subgrupos, as mulheres apresentaram melhores resultados com o balão e abciximab, do que com o *stent* e abciximab.

Relativamente às complicações hemorrágicas, a incidência foi globalmente reduzida, não se registando hemorragia intracraniana em qualquer dos grupos, e observando-se hemorragias *major* em 2,2% dos doentes do grupo *stent* mais placebo, em 1,5% no grupo *stent* mais abciximab, e em 1,4% no grupo balão mais abciximab.

Os resultados deste estudo, ao contrário de muitos anteriormente publicados, representam de facto aqueles que resultam da intervenção que reflecte a realidade actual dos doentes tratados por angioplastia. Foram tratados doentes com lesões longas, com doença dos *bypasses* venosos, com doença multivaso, e com síndromes coronárias agudas. Por isso, a redução de mais de 50% das complicações cardíacas *major* conseguidas com o abciximab, traduzem de facto um enorme acréscimo na qualidade deste tipo de intervenção terapêutica que cresce de forma meteórica. Em 1998 estavam previstas as implantações de 300.000 *stents* nos Estados Unidos da América¹⁸⁵, e se os resultados deste estudo fossem aplicados a todos os procedimentos de revascularização realizadas em todo o mundo, a utilização do abciximab deveria prevenir mais de 2.500 mortes, 40.000 enfartes do miocárdio, e mais de 6.500 gestos de revascularização urgentes.

Vários estudos que avaliam a relação custo/benefício na utilização dos inibidores da GP IIb/IIIa estão já em curso, e embora não haja ainda conclusões definitivas, parece poder dizer-se que a utilização do abciximab apresenta uma boa relação custo/benefício quando associado à angioplastia por balão ou a aterectomia, particularmente nos doentes com angina instável, e que a sua associação à implantação de *stents* se poderá justificar em termos económicos de forma indiscutível nas situações de angina instável, e provavelmente em outros subgrupos de risco aumentado¹⁸⁶.

A associação destas duas formas de intervenção, mecânica e farmacológica, é fascinante pelos resultados imediatos, e pela capacidade de prevenir a morte e o enfarte do miocárdio, que são os principais objectivos associados à intervenção em doentes com doença cardíaca isquémica.

Como fica bem demonstrado na evolução dos estudos que envolveram a utilização dos inibidores da GP IIb/IIIa, a noção de eficácia não pode ser dissociada da de segurança, e a definição das estratégias terapêuticas deve depender da harmonia entre estas duas variáveis, a que se deve ainda associar a relação custo/benefício.

Não existem fármacos absolutamente seguros, pelo que a necessidade de introdução de novas opções terapêuticas pode depender da constatação da existência de efeitos adversos que ponham em causa uma opção terapêutica até aí de indiscutível actualidade. Este pode ser um problema de difícil resolução se não existem alternativas eficazes a esse agente farmacológico, mas a solução pode ser simples se existirem outros fármacos que mantendo o mesmo mecanismo de acção apresentem perfil de segurança mais adequado.

Serve esta introdução para localizar o problema relativo a uma nova abordagem terapêutica antitrombótica associada à implantação de *stents*.

O papel indiscutível da ticlopidina na prevenção dos fenómenos trombóticos associados à implantação de *stents* ficou bem demonstrada em estudos de qualidade e dimensão inquestionáveis ^{133, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144}. No entanto, a existência de efeitos laterais que embora pouco frequentes podem assumir enorme gravidade clínica ^{145, 147 187 188}, associados a perfil farmacocinético pouco adequado ¹⁸⁹, fizeram da ticlopidina um fármaco passível de substituição, desde que fosse identificado outro com o mesmo mecanismo de acção, a mesma eficácia terapêutica, mas com melhor perfil de segurança.

O clopidogrel é um novo derivado da tienopiridina, semelhante sob ponto de vista químico à ticlopidina. É um antiagregante potente, bloqueando a activação plaquetária mediada pelo ADP (adenosina difosfato), através da inibição selectiva e irreversível da ligação deste agonista ao seu receptor nas plaquetas, afectando especificamente a activação do complexo GP IIb/IIIa ADP-dependente, que é o principal receptor do fibrinogénio presente na superfície das plaquetas ^{190 191}.

A semelhança do clopidogrel com a ticlopidina, e a evidência de ser mais potente, ter um perfil farmacocinético mais adequado, e ser aparentemente mais bem tolerado, levou à realização do estudo CAPRIE, que, como já fizemos referência no capítulo anterior, se realizou para avaliar o potencial benefício desta nova tienopiridina na diminuição do enfarte do miocárdio, do acidente vascular cerebral isquémico e de outras mortes de causa vascular, usando como referência a aspirina ¹⁸⁹. Este estudo mostrou redução de risco combinado relativo às três formas de apresentação da doença aterosclerótica na ordem dos 8,7% a favor do clopidogrel, cuja utilização se associou a menor percentagem de complicações hemorrágicas (0,39% vs 0,53%) e à incidência de efeitos colaterais semelhante à observada no grupo tratado com aspirina ("rash" cutâneo, diarreia, desconforto gastrointestinal e neutropenia). Estes resultados confirmavam que a eficácia antitrombótica do clopidogrel se associava a um bom perfil de segurança, o que lhe permitiu ser homologado pelo FDA (Food and Drug Administration), e o seu uso autorizado naquele vasto conjunto de situações associadas à doença arterial aterosclerótica.

Resultados iniciais promissores em modelo animal, relativos à eficácia do clopidogrel isolado e em associação com a aspirina na prevenção da trombose associada à implantação de *stents* ¹⁹², levaram à avaliação da eficácia e segurança da utilização desta droga associada à aspirina na prevenção dos fenómenos trombóticos dependentes da implantação de *stents* no homem.

Moussa et al. ¹⁹³ avaliaram a eficácia e segurança da associação da aspirina com o clopidogrel versus aspirina com ticlopidina, em doentes submetidos a implantação de *stents* intracoronários, e verificaram que ao fim do primeiro mês não havia diferença entre os dois grupos relativamente a trombose do *stent* (1,4% vs 1,5%) e a eventos cardíacos *major* (2,4% vs 3,1%). Pelo contrário, a probabilidade de desenvolvimento de efeitos adversos (neutropenia, diarreia e rash cutâneo) foi consideravelmente maior no grupo da ticlopidina (10,6% vs 5,3%).

Estes resultados sugeriram que o clopidogrel possa ser um régimen farmacológico efectivo após implantação de *stents*, e que a melhor comodidade posológica, a ausência de neutropenia, e a baixa frequência de

outras complicações associadas à sua utilização, podem torná-lo numa alternativa segura à ticlopidina.

A curta e recente experiência com o clopidogrel tem determinado resultados promissores, mas a ticlopidina "conquistou" o mundo no passado e domina ainda o presente, e só o futuro dirá qual destas duas estratégias terapêuticas assumirá a liderança na prevenção dos acidentes trombóticos associados à implantação de *stents* no início do novo milénio.

Pelo que foi apresentado, que pretendeu definir com algum cuidado cronológico a evolução tecnológica, farmacológica e mecânica, associada à angioplastia por balão, parece indiscutível que cada vez mais doentes podem ser tratados de forma efectiva e com segurança através da intervenção percutânea. No entanto nem tudo o que é exequível sob ponto de vista técnico deve de facto ser realizado. Executam-se angioplastias em lesões longas, em vasos de pequeno calibre, em doentes com doença multivaso, em todas as formas de apresentação clínica, em doentes jovens, em idosos, em homens e mulheres, em lesões de novo, em reestenose, em *bypasses* venosos degenerados, enfim, não se conhecem limites que inviabilizem a realização deste tipo de intervenção. Isto quererá provavelmente dizer que a nossa responsabilidade clínica é agora muito maior do que a responsabilidade técnica. Não chega dizer o que se consegue fazer, interessa sobretudo poder dizer o que se deverá ou não fazer.

É com esta atitude e com esta reflexão que introduzo o trabalho que me propus realizar.

Bibliografia

- 1 Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, Cheitlin MD, Concannon CA, Cowan M, Edwards C, Fuster V, Goldman L, Green LA, Grines CL, Lytle BW, McCauley KM, Mushlin AI, Rose GC, Smith III EE, Swain JA, Topol EJ, Willerson JT. Diagnosing and managing unstable angina. *Circulation* 1994;90:613-622
- 2 Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour J, Joly P, Lévy G, Pelletier E, Juneau M, Staziak J, DeGuise P, Pelletier GB, Rinzler D, Watwers DD. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319:1105-1111
- 3 The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary disease. *Lancet* 1990;336:827-830
- 4 Lewis HD, Davies JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE, Schnaper HW, LeWinter MM, Inares E, Pouget JM, Sabharwal SC, Chesler E, DeMots H. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983;309:396-403
- 5 Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie JK, Frogatt, GM, Holder DA, Jablonsky G, Kostuk WJ, Melendez LJ, Myers MG, Sackett DL, Sealy BJ, Tanser PH. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. *N Engl J Med* 1985;313:1369-1375
- 6 Ellis SG, Omoigui N, Bittl JA, et al. Analysis and comparison of operator-specific outcomes in interventional cardiology: from a multicenter database of 4860 quality-controlled procedures. *Circulation* 1996;93:431-439
- 7 Wolfe MW, Roubin GS, Schweiger M, et al. Length of hospital stay and complications after percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinical and procedural predictors. *Circulation* 1995;92:311-319
- 8 Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, et al. Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:616-653
- 9 Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:496-501
- 10 Ellis SG, Cowley MJ, Whitlow PL, et al. Prospective case-control comparison of percutaneous transluminal coronary revascularization in patients with multivessel disease treated in 1986-1987 versus 1991: improved in-hospital and 12-month result. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1137-1142
- 11 Lemaitre DT, Barber AP, Mullen MG. Interventional cardiology. *The Cowen Report*. March 6, 1996:1-32

-
- 12 de Feyter PJ, Keane D, Deckers JW, de Jaegere P. Medium-and long-term outcome after coronary balloon angioplasty. *Progr Cardiovasc Dis* 1994;36:385-396
- 13 Meyer J, Böcker B, Erbel R, Bardos P, Messmer BJ, Effert S. Treatment of unstable angina with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1980;62:133-160
- 14 Williams DO, Riley RS, Singh AK, et al: Evaluation of the role of coronary angioplasty in patients with unstable angina pectoris. *Am Heart J* 1981;102:1-9
- 15 Rupprecht HJ, Brennecke R, Kottmeyer M, Bernhard G, Erbel R, Pop T, Meyer J. Short-and long-term outcome after PTCA in patients with stable and unstable angina. *Eur Heart J* 1990;11:964-973
- 16 Halon DA, Flugelman MY, Merdler A, Rennert H, Shahla J, Lewis BS. Long-term (10-year) outcome in patients with unstable angina pectoris treated by coronary balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1603-1609
- 17 Williams DO, Riley RS, Singh AK, et al: Evaluation of the role of coronary angioplasty in patients with unstable angina pectoris. *Am Heart J* 1981;102:1-9
- 18 Feyter PJ, Serruys PW. Percutaneous transluminal coronary angioplasty for unstable angina. In TOPOL EJ ed. Textbook of Interventional Cardiology.vol I, second edition, W B Saunders; 1994:274-291
- 19 Bentivoglio LG, Holubkov R, Kelsey SF, Holmes DR Jr, Sopko G, Cowley MJ, Myler RK. Short and long term outcome of percutaneous transluminal coronary angioplasty in unstable versus stable angina pectoris: a report of the 1985-1986 NHLBI PTCA Registry. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991;23:227-238
- 20 de Feyter PJ, Serruys PW, Suryapranata H, Beatt K, van den Brand M. Coronary angioplasty early after diagnosis of unstable angina. *Am Heart J* 1987;114:48-53
- 21 Kamp O, Beatt KJ, de Feyter PJ, van den Brand M, Suryapranata H, Lijten HE, Serruys PW. Short-, medium-, and long-term follow-up after transluminal coronary angioplasty for stable and unstable angina pectoris. *Am Heart J* 1989;117:991-996
- 22 Luyten HE, Beatt KJ, de Feyter PJ, van den Brand M, Reiber JHC, Serruys PW: Angioplasty for stable versus unstable angina pectoris: Are unstable patients more likely to get restenosis. *Int J Cardiac Imag* 1988;3:87-92
- 23 Rupprecht HJ, Brennecke R, Kottmeyer M, Bernhard G, Erbel R, Pop T, Meyer R: short- and long-term outcome after PTCA in patients with stable and unstable angina. *Eur Heart J* 1990;11:964
- 24 Frid DJ, Fortin DF, Lam LC, et al. Effects of unstable symptoms on restenosis (abstr) *Circulation* 1990;82:III-427
- 25 Rensing BJ, Hermans WRM, Vos J, et al. Luminal narrowing after percutaneous transluminal coronary angioplasty. A study of clinical, procedural and lesional factors related to long-term outcome (CARPORT). *Circulation in press*
- 26 de Feyter PJ, van den Brand M, Laarman GJ, van Domburg R, Serruys PW, Suryapranata H. Acute coronary artery occlusion during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Frequency, prediction, clinical course, management, and follow-up. *Circulation* 1991;83:927-936
- 27 Hartzler GO, Rutherford BD, Mc Conahay DR, et al. "High-risk" percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1988;61:33G-37G

-
- 28 de Feyter PJ, Suryapranata H, Serruys PW, Beatt K, van Domburg R, van den Brand M, Tijssen JJ, Azar AJ, Hugenholtz PG. Coronary angioplasty for unstable angina: immediate and late results in 200 consecutive patients with identification of risk factors for unfavorable early and late outcome. *J Am Coll Cardiol* 1988;2:324-333
- 29 Detre KM, Holmes Jr DR, Holubkov R, Cowley MJ, Bourassa MG, Faxon DP, Dorros GR, Bentivoglio LG, Kent KM, Myler RK, and coinvestigators of the National Heart, Lung and Blood Institute's Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. Incidence and consequences of periprocedural occlusion. The 1985-1986 National Heart, Lung and Blood Institute. Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1990;82:739-750
- 30 Ellis SG, Roubin GS, King III SB, Douglas JS, Weintraub WS, Thomas RG, Cox WR. Angiographic and clinical predictors of acute closure after native vessel coronary angioplasty. *Circulation* 1988;77:372-379
- 31 Mabin TA, Holmes Jr DR, Smith HC, Vlietstra RE, Bove AA, Reeder GS, Chesebro JH, Bresnahan JF, Orszulak TA. Intracoronary thrombus: Role in coronary occlusion complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:198-202
- 32 Waxman S, Sassower MA, Mittleman MA, Zarich S, Miyamoto A, Manzo KS, Muller JE, Abela GS, Nesto RW. Angioscopic predictors of early adverse outcome after coronary angioplasty in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1996;93:2106-2113
- 33 Feld S, Ganim M, Carell ES, Kjellgren O, Kirkeeide RL, Vaughn WK, Kelly R, McGhie AI, Kramer N, Loyd D, Anderson HV, Schroth G, Smalling RW. Comparison of angiography, intravascular ultrasound imaging and quantitative coronary angiography in predicting clinical outcome after coronary intervention in high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:97-105
- 34 Bentivoglio LG, Detre K, Yeh W, Williams DO, Kelsey SF, Faxon DP. Outcome of percutaneous coronary angioplasty in subsets of unstable angina pectoris. A report of the 1985-1986 National Heart, Lung and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1195-1206
- 35 Thom TJ. Cardiovascular disease mortality among United States women. New York: Haymarket Doyma, Inc., 1987:33-41
- 36 Steingart RM, Packer M, Hamm P, et al., for the Survival and Ventricular Enlargement Investigators: Sex differences in the management of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991;325:226-230
- 37 Kelsey SF, James M, Holubkov AL, Holubkov R, Cowley MJ, Detre KM, and Investigators from the NHLBI PTCA Registry: Results of percutaneous coronary angioplasty in women. *Circulation* 1993;87:720-727
- 38 Greenberg MA, Mueller HS. Why the excess mortality in women after PTCA? *Circulation* 1993;87:1030-1032
- 39 Weintraub WS, Wenger NK, Kosinski AS, Douglas Jr JS, Liberman HA, Morris DC, King III SB. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in women compared with men. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:81-90
- 40 Hochman JS, McCabe CH, et al. for the TIMI Investigators. Outcome and Profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: a report from TIMI IIIB. TIMI Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:141-148
- 41 Jakobs AK, Kelsey SF, et al. Documentation of decline in morbidity in women undergoing coronary angioplasty. A report from the 1993-1994 NHLBI Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol* 1997;80:979-984

-
- 42 Robertson T, Kennard ED, et al. Influence of gender on in-hospital clinical and angiographic outcomes and one-year follow-up in the New Approaches to Coronary Intervention (NACI) Registry. *Am J Cardiol* 1997;80(10A):26K-39K
- 43 Raizner AE, Hust RG, et al. Transluminal coronary angioplasty in the elderly. *Am J Cardiol* 1986;57:29-32
- 44 Kelsey SF, Miller MP, et al. Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients greater than or equal to 65 years of age (from the 1985-1986 National Heart, Lung, and Blood Institute's Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry) *Am J Cardiol* 1990;66:1033-1038
- 45 Lindsay J Jr, Reddy VM, et al. Morbidity and mortality rates in elderly patients undergoing percutaneous coronary transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1994;128:697-702
- 46 Voudris A, Antonellis J, et al. Coronary angioplasty in the elderly: immediate and long term results. *Angiology* 1993;44:933-937
- 47 Little T, Milner MR, et al. Late outcome and quality of life following percutaneous transluminal coronary angioplasty in octogenarians. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1993;29:261-266
- 48 Thompson RC, Holmes DR Jr, Grill DE, Mock MB, Bailey KR. Changing outcome of angioplasty in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:8-14
- 49 den Berg JM, Voors AA, et al. Long-term results after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients over 75 years of age. *Am J Cardiol* 1996;77:690-695,
- 50 Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. *Circulation* 1990;82:1193-1202
- 51 Myler RK, Shaw RE, Stertz SH, et al. Unstable angina and coronary angioplasty. *Circulation* 1990;82(suppl II):II-88
- 52 Perry RA, Seth A, Hunt A, Shiu MF. Coronary angioplasty in unstable angina and stable angina: a comparison of success and complications. *Br Heart J* 1988;60:367-372
- 53 Stammen F, Scheerder I, Glazier JJ, et al. Immediate and follow-up results of the conservative coronary angioplasty strategy of unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1992;69:1533-1540
- 54 Hettelman BD, Aplin RA, Sullivan PR, et al. Three days of heparin pretreatment reduces major complications of coronary angioplasty in patients with unstable angina (abstr). *J Am Coll Cardiol* 1990;15:154
- 55 Laskey MAL, Deutsch E, Barnathan E, et al. Influence of heparin therapy on percutaneous transluminal coronary angioplasty outcome in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1990;65:1425-1430
- 56 Lukas MA, Deutsch E, Hirschfeld JW, et al. Influence of heparin on percutaneous transluminal coronary angioplasty outcome in patients with coronary arterial thrombus. *Am J Cardiol* 1990;65:179-182
- 57 Williams DO, Topol EJ, Califf RM, Roberts R, Mancini GB, Joelson JM, Ellis SG, Kleiman NS. Intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with unstable angina pectoris. Results of a placebo-controlled, randomized trial. *Circulation* 1990;82:376-378
- 58 Freeman MR, Langer A, Wilson RF, Morgan CD, Armstrong PW. Thrombolysis in unstable angina. Randomized double-blind trial of t-PA and placebo. *Circulation* 1992;85:170-157

-
- 59 Schreiber TL, Rizik D, White C, Sherma GVRK, Cowley M, Macina G, Reddy PS, Kantounis L, Timmis GC, Margulis A, Bunnell P, Barker W, Sasahara A. Randomized trial of thrombolysis versus heparin in unstable angina. *Circulation* 1992;86:1407-1414
- 60 The TIMI IIIB Trial Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994;89:1545-1556
- 61 Van de Werf F, Topol EJ, Lee KL, et al. Variation in patients management and outcomes for acute myocardial infarction in the United States and other countries: results from the GUSTO Trial. *JAMA* 1995;273:1586-1591
- 62 Lange RA, Hillis LD. Use and overuse of angiography and revascularization for acute coronary syndromes (Editorial). *N Engl J Med* 1998;338:1838-1839
- 63 Williams DO, Braunwald E, Thompson B, Sharaf BL, Buller CE, Knatterd GL. Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in unstable angina and non-q-wave myocardial infarction. Observations from the TIMI IIIB Trial. *Circulation* 1996;94:2749-2755
- 64 Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, Wexler LF, Kleiger RE, Pepine CJ, Ferry DR, Chow BK, Lavori PW. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998;339:1785-1792
- 65 Yusuf S, Pongue J, Hunt D, et al, for the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry Investigators. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. *Lancet* 1998;352:507-514
- 66 S Kennon, A Timmis. Editorial: management of unstable angina: what role intervention, ask the RITA-3 trialists. *Heart* 1999;81:565-566
- 67 de Feyter PJ, de Jaegere PPT, Murphy ES, Serruys PW. Abrupt coronary artery occlusion during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J*. 1992;123:1633-1642
- 68 Leon MB, Wong SC. Intracoronary stents. A breakthrough technology or just another small step? (Editorial) *Circulation* 1994;89:1323-1327
- 69 de Feyter PJ, de Jaegere PPT, Serruys PW.: Incidence, predictors and management of acute coronary occlusion after coronary angioplasty. *Am Heart J* 1994;127:643-651
- 70 Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, Mioka S, Ueno K, Yokoi H, Hamasaki N, Horiuchi H, Ohishi H. Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol*.1988;12:616-623
- 71 de Feyter PJ, van Suylen P, de Jaegere PP, Topol EJ, Serruys PW. Balloon angioplasty for the treatment of lesions in saphenous vein bypass grafts. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1539-1549
- 72 Carvalho H, Jordan C, Fajadet J, Cassagneau B, Robert G, Marco J. Implantação de stents em enxertos antigos de veia safena. Resultados a curto prazo e taxa de reestenose. *Rev Port Cardiol* 1994;13 (sup I) I-10
- 73 Serruys PW, Foley DP, de Feyter PJ. Restenosis after coronary angioplasty: a proposal of new comparative approaches based on quantitative angiography. *Br Heart J* 1992;68:417-424
- 74 Mintz GS, Kovach, Javier SP, Ditrano CJ, Leon MB. Geometric remodeling is the predominant mechanism of the late lumen loss after coronary angioplasty *Circulation* 1993;(suppl I):I-654. (Abstract)

-
- 75 Lam JYT, Chesebro JH, Steele PM, Dewanjee MK, Badimon L, Fuster V: Deep arterial injury during experimental angioplasty: Relation to a positive indium-111-labeled platelet scintigram, quantitative platelet deposition and mural thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1380-1386
- 76 Austin GE, Ratliff NB, Hollman J, Tabei S, Phillips DF: Intimal proliferation of smooth muscle cells as an explanation for recurrent coronary artery stenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:369-375
- 77 Carvalho H, Cassagneau B, Jordan C, Doucet S, Caillard JB, Marco J. Can we prevent restenosis after PTCA? *Textbook of the "Fifth Complex Coronary and Angioplasty Course"* 1994;5:107-111
- 78 Wong SC, Leon MB, Popma JJ. New device angioplasty: The impact on reestenosis. *Coronary Artery Dis* 1993;4:243-253
- 79 Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA, Whitlow PL, Hofling B, Simonton CA, Masden R, Serruys PW, Leon MB, Williams DA, King SB, Mark DB, Isner JM, Holmes DR, Ellis SG, Lee KL, Keeler GP, Berdan LG, Hinojara T, Califf RM. A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1993;329:221-227
- 80 Dotter CT. Transluminal placed coil-spring endarterial tube grafts: long term patency in canine popliteal artery. *Invest Radiol* 1969;4:329-332
- 81 Dotter CT, Buschmann PAC, McKinney MK, Rösch J. Transluminal expandable nitinol coil stent grafting: preliminary report. *Radiology* 1983;147:259-260
- 82 Serruys PW, Beatt KJ, van der Gissen WJ. Stenting of coronary arteries. Are we the sorcerer's apprentice? *Eur Heart J* 1989;10:774-782
- 83 Palmaz JC, Sibbitt RR, Reuter SR, Tio FO, Rice WJ. Expandable intraluminal graft: a preliminary study. *Radiology* 1985;156:73-77
- 84 Palmaz JC, Sibbitt RR, Tio FO, Reuter SR, Peters JE, Garcia F. Expandable intraluminal vascular graft: a feasibility study. *Surgery* 1986;99:199-205
- 85 Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Kappenberg L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:701-706
- 86 Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF, Meier B, Goy JJ, Vogt P, Kappenberg L, Sigwart U. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary artery stent. *N Engl J Med* 1991;324:13-17
- 87 Roubin GS, Cannon AD, Agrawal SK, Macander PJ, Dean LS, Baxley WA, Breland J. Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty *Circulation* 1992;85:916-927
- 88 Schatz RA, Baim DS, Leom M, Ellis SG, Goldberg S, Hirshfeld JW, Cleman MW, Cabin HS, Walker C, Stagg J, Buchbinder M, Teirstein PS, Topol EJ, Savage M, Perez JA, Curry C, Whitworth H, Sousa JE, Tio F, Almagor Y, Ponder R, Penn IM, Leonard B, Levin SL, Fish D, Palmaz JC. Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent: initial results of a multicenter study. *Circulation* 1991;83:148-161
- 89 Schatz R. A view of vascular stents. *Circulation* 1989;79:445-457
- 90 Ruygrok PN, Serruys PW. Intracoronary stenting. From concept to custom. *Circulation* 1996;94:882-890
- 91 Lincoff AM, Popma JJ, Ellis SG, Hacker JA, Topol EJ. Abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: clinical, angiographic, and therapeutic profile. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:926-935

-
- 92 Foley DP, van Beusekom HM, Strauss BH, van der Giessen WJ, Serruys PW. *Stenting of coronary arteries - The ideal revascularization technique: Reality, dream, mystery or myth? Coranary Stents* U Sigwart and GI Frank Editores. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1992:101-133
- 93 Haude M, erbel R, Straub U, et al. results of intracoronary *stents* for management of coronary dissection after balloon angioplasty. *Am J Cardiol* 1991;67:691-696
- 94 Herrman HC, Buchbinder M, Clemen MW, et al.:Emergent use of balloon-expandable coronary artery *stenting* for failed PTCA. *Circulation* 1992;86:812-819
- 95 Reifart N, Langer A, Storger H, et al: *Strecker stent* as a bailout device following percutaneous coronary angioplasty. *J Intervent Cardiol* 1992;5:79-83
- 96 Vrolix M, van der Krieken T, Piessens J. *Wicto stent* for acute and threatened closure after coronary angioplasty: an update of the european registry. *Circulation* 1992;86:987A)
- 97 Kimura T, Nosaka H, YoKoi H, Hamasaki N, Nobuyoshi M. Initial clinical experience with *strecker coronary stent*. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:762-763 A
- 98 de Feyter PJ, De Scheerder IK, van den Brand M, et al.: Emergency *stenting* for refractory acute coronary artery occlusion during coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1990;66:1147-1150
- 99 Keane D, Roubin G, Marco J, et al.: GRACE-Gianturco Roubin *stent* Acute Closure Evaluation. Substrate, challenges and design of a randomized trial of bailout management. *J Interventional Cardiol* 1994;7:557-564
- 100 Pem IM, Ricci DR, Brown RI, et al. Randomized study of *stenting* versus prolonged balloon dilatation in failed angioplasty (PTCA): preliminary data from the trial of angioplasty and *stents*in Canada (TASC II) *Circulation* 1993;88 I 601
- 101 Lincoff M, Topol EJ, chapekis AT, George BS, candel RJ, Muller DWM, Zimmerman CA, Ellis SG. Intracoronary *stenting* compared with conventional therapy for abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: a matched case-control study. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:866-875
- 102 Popma JJ, Califf RM, Topol EJ. Clinical trials of restenosis after coronary angioplasty. Editorial. *Circulation* 1991;84:1426-1436
- 103 Serruys PW, Foley DP, Feyter PJ. Restenosis after coronary angioplasty: a proposal of new comparative approaches based on quantitative angiography. *Br Heart J* 1992;68:417-424
- 104 Popma JJ, Topol EJ. Factores influencing restenosis after coronary angioplasty. *Am J Med* 1990;88:1N-16N
- 105 Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA, et al. on behalf of the CAVEAT Study Group. A comparison of coronary angioplasty with directional atherectomy in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1993;329:221-227
- 106 de Jaegere PPT, Hermans WR, Rensing BJ, et al.:Matching based on quantitative coronary angiography. A surrogate for randomized studies? Comparison between *stent* implantation and balloon angioplasty of native coronary artery lesion. *Am Heart J* 1993;125:310-319
- 107 Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Crea F, Chiariello L, Gioffré PA. A comparison of coronary-artery *stenting* with angioplasty for isolated stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med* 1997;336:817-822
- 108 Schatz RA, Goldberg S, Leon M, Baim D, Hirshfeld J, Cleman M, Ellis S, Topol E. Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary *stent*. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:155B-159B

-
- 109 Ellis SG, Savage M, Fishman D, Baim DS, Leon M, Goldberg S, Hirshfeld JW, Cleman MW, Teirstein PS, Walker C. Restenosis after placement of Palmaz-Schatz stents in native coronary arteries. Initial results of a multicenter experience. *Circulation* 1992;86:1836-1844
- 110 Kimura T, Nosaka H, Yokoi H, Iwabuchi M, Nobuyoshi M. serial angiographic follow-up after Palmaz-Schatz stent Implantation: Comparison with conventional balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1557-1563
- 111 Savage M, Fischman DL, Schatz R, Teirstein PS, Leon MB, Baim D, Ellis SG, Topol EJ, Hirshfeld JW, Cleman MW, Buchbinder M, Bailey S, Heuser R, Walker CM, Curry RC, Gebhardt S, Rake R, Goldberg S, for the Palmaz-Schatz Stent Study Group. Long-term angiographic and clinical outcome after implantation of a balloon-expandable stent in the native coronary *Circulation*. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1207-1212
- 112 de Feyter PJ, van Suylen R, de Jaegere PPT, Topol EJ, Serruys PW. Balloon angioplasty for lesions in saphenous vein bypass grafts. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:539-549
- 113 Wong CS, Baim DS, Schatz RA, Teirstein PS, King SB III, Curry RC, Heuser RR, Ellis SG, Cleman MW, Overlie P, Hirshfeld JW, Walter CM, Litvak F, Fish D, Brinker JA, Buchbinder M, Goldberg S, Chuang YC, Leon MB., for the Palmaz-Schatz Stent Study Group. Immediate results and late outcomes after stent implantation in saphenous vein graft lesions: the multicenter U.S. Palmaz-Schatz stent experience. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:704-712
- 114 de Jaegere PPT, de Feyter PJ, van der Giessen WJ, Serruys PW. Endovascular stents: Preliminary clinical results and future developments. *Clin Cardiol* 1993;16:369-378
- 115 Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond D, Teirstein PS, Fish RD, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shakhovich A, Hirshfeld J, Bailey S, Ellis S, Rake R, and Goldberg S, for the Stent Restenosis Study (STRESS) Investigators. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:496-501
- 116 Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, van den Heuvel P, Delcan J, Morel MA, for the BENESTENT Study Group. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:489-495
- 117 Macaya C, Serruys PW, Ruygrok P, Suryapranata H, Mast G, Klugmann S, Urban P, den Heijer P, Kockh K, Simon R, Morice M-C, Crean P, Bonier H, Wijns W, Danchin N, Bourdonnec C, Morel M-A, for the BENESTENT Study Group. Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: One-year clinical follow-up of Benestent trial. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:255-261
- 118 Kimura T, Yokoi H, Nakagawa Y, Tamura T, Kaburagi S, Sawada Y, Sato Y, Yokoi H, Hamasaki N, Nosaka H, Nobuyoshi M. Three-year follow-up after implantation of metallic coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996;334:561-566
- 119 Laham RJ, Carrozza JP, Bderger C, Cohen DJ, Kuntz RE, Baim DS. Long-term (4-to 6-year) outcome of Palmaz-Schatz stenting: Paucity of late clinical stent-related problems. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:820-826
- 120 Wright KC, Wallace S, Charnsangavij C, Carrasco CH, Gianturco C. Percutaneous endovascular stents: an experimental evaluation. *Radiology*. 1985;156:69-72
- 121 Cragg A, Lund G, Rysavy J, Castenada-Zuniga W, Amplatz K. Non-surgical placement of arterial endoprostheses: a new technique using nitinol wire. *Radiology* 1983;147:261-263

- 122 George B, Voorhees W, Roubin GS. Multicenter investigation of coronary *stenting* to treat acute or threatened closure after percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinical and angiographic outcomes. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:135-143 repetido
- 123 Mak K-H, Belli G, Ellis SG, Moliterno DJ. Sub-acute *stent* thrombosis: Evolving issues and current concepts. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:495-503
- 124 de Jaegere PPT, de Feyter PJ, van der Giessen WJ, Serruys PW. Endovascular *stents*: Preliminary clinical results and future developments. *Clin Cardiol* 1993;16:369-378
- 125 Fajadet J, Jenny D, Guagliumi J, et al. Does indication for coronary *stenting* influence the results [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:198A
- 126 Shaknovich A, Moses JW, Bailey S, et al. Subacute *stent* thrombosis in the *Stent* REStenosis Study (STRESS). Clinical impact and predictive factors. [abstract]. *Circulation* 1994;90 Suppl I:I-650
- 127 Haude M, Erbel R, Issa H, et al. Subacute thrombotic complications after intracoronary implantation of Palmaz-Schatz *stents*. *Am Heart J* 1993;126:15-22
- 128 Malosky SA, Hirshfeld JWW, Herrmann HC. Comparison of results of intracoronary *stenting* in patients with unstable vs stable angina. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994;31:95-101
- 129 Nat CF, Muller DWM, Ellis SG, et al. Thrombosis of a flexible coil coronary *stent*: frequency, predictors and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:622-627
- 130 George BS, Voorhees WD III, Roubin GS, et al. Multicenter investigation of coronary *stenting* to treat acute or threatened closure after percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinical and angiographic outcome. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:135-142
- 131 Marco J, Fajadet J, Doucet S, Bar O, Jordan C, Carvalho H, Robert G, Cassagneau B. Palmaz-Schatz coronary *stenting*: Predictores of sub-acute thrombosis and restenosis in a single center series. *Interv Cardiol Monit* 1994;5:5-13
- 132 Rozeman Y, Lotan C, Mosseri M, Gotsman MS. Relation of thrombotic occlusion of coronary *stents* to the indication for *stenting*, *stent* size and anticoagulation. *Am J Cardiol* 1995;15:84-85
- 133 Barragan P, Sainsous J, Silvestri M, Bouvier JL, Comet B, Siméoni JB, Villain P, Pietri P, Quatre JM, Bayet G. Étude pilote de l'efficacité de la ticlopidine dans la perméabilité précoce des endoprothèses coronaires. *Arch Mal Coeur* 1994;87:1431-1437
- 134 Carvalho H, Jordan C, Fajadet J, Robert G, Cassagneau B, Marco J. Factores preditivos de oclusão trombótica após implantação de *stents* de Gianturco-Roubin. *Rev Port Cardiol* 1994 13 (sup I) [abst]I-10
- 135 Cohen DJ, Krumholz HM, Sukin CA, Ho KKL, Siegrist RB, Cleman M, Heuser RR, Brinker JA, Moses JW, Savage MP, Detre K, Leon MB, Baim DS. In-hospital and one -year economic outcomes after coronary *stenting* or balloon angioplasty: results from a randomized clinical trial. *Circulation* 1995;92:2480-2487
- 136 Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, Gaglione A, Goldberg SL, Tobis JM. Intracoronary *stenting* without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;91:1676-1688
- 137 Nakamura S, Colombo A, Gaglione A, Almagor Y, Goldberg SL, Maiello L, Finci L, Tobis JM. Intracoronary ultrasound observations during *stent* implantation. *Circulation* 1994;89:2026-2034
- 138 Karrillon GJ, Morice M-C, Benveniste E, Bunouf P, Aubry P, Cattani S, Chevalier B, Commeau P, Cribier A, Eiferman C, Grollier G, Guerin Y, Henry M, Lefevre T, Livarek B, Louvard Y, Marco J, Macowski S, Monassier JP, Pernes JM, Rioux P, Spaulding C, Zemour G. Intracoronary *stent* implantation without ultrasound guidance and with replacement of

conventional anticoagulation by antiplatelet therapy. 30-day clinical outcome of the French Multicenter Registry. *Circulation* 1996;94:1519-1527

139 Fajadet J, Carvalho H, Jordan C, Laurent JP, Marco J. Reduction of early complications after Gianturco-Roubin coronary *stenting*, using a new anticoagulation protocol. *Eur Heart J* 1994; 15 (supp I) [abst] I-536

140 Carvalho H, Fajadet J, Jordan C, Cassagneau B, Robert G, Marco J. A lower rate of complications after Gianturco-Roubin coronary *stenting* using a new antiplatelet and anticoagulant protocol. *Circulation* 1994;90 (supp I) [abst] I-125

141 Jordan C, Carvalho H, Fajadet J, Cassagneau B, Robert G, Marco J. Reduction of subacute thrombosis rate after coronary *stenting* using a new anticoagulation protocol. *Circulation* 1994;90 (supp I) [abst] I-125

142 Carvalho H, Braga P, Sousa P, Romeira H, Araújo R, Aguiar J, Pimenta A. Implantação de *stents* de Palmaz-Schatz em 6F, sem hipocoagulação oral. *Rev Port Cardiol* 1997;16:185-188

143 Gregorini L, Marco J, Fajadet J, Bernies M, Cassagneau B, Brunel P, Bossi I, Mannucci PM. Ticlopidine and aspirin pretreatment reduces coagulation and platelet activation during coronary dilatation procedures. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:13-20

144 van de Loo A, Nauck M, Noory E, Just H, Wollschläger. Enhancement of platelet inhibition of ticlopidine plus aspirin vs aspirin alone given prior to elective PTCA. *Eur Heart J*. 1998;19:96-102

145 Piscotta V. Drug induced agranulocytosis. *Drugs* 1978;15:132-143

146 Berger PB, Bell MR, Hasdai D, Grill DE, Melby S, Holmes DR. Safety and efficacy of ticlopidine for only 2 weeks after successful intracoronary *stent* placement. *Circulation* 1999;99:248-253

147 Steinhubl SR, Tan WA, Foody JM, Topol EJ for the EPISTENT Investigators. Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary *stenting*. *JAMA* 1999;281:806-810

148 Albiero R, Hall P, Itoh A, Blengino S, Nakamura S, Martini G, Ferraro M, Colombo A. Results of a consecutive series of patients receiving only antiplatelet therapy after optimized *stent* implantation. Comparison of aspirin alone versus combined ticlopidine and aspirin therapy. *Circulation* 1997;95:1145-1156

149 Hall P, Nakamura S, Maiello L, Itoh A, Blengino S, Martini G, Ferraro M, Colombo A. A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound-guided *stent* implantation. *Circulation* 1996;93:215-222

150 Macharaoui A, Gerding A, von Dryander S, Jäger D, Lemke B, Lange S, Barmeyer J. High pressure coronary *stenting*: Efficacy and safety of aspirin versus coumadin plus aspirin. Preliminary results of a randomized study. *J Invas Cardiol* 1997;9:171-176

151 Morice MC, Dumas P, Voudris V, et al. The MUST Trial. In-hospital and clinical events at six months. Final results. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:95A (abstract)

152 Fishman DL, Savage MP, Penn I, et al. High pressure inflation in conjunction with ticlopidine and aspirin following coronary *stent* placement: results of the STRESS III Trial. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:171A (abstract)

153 Leom MB, Baim DS, Gordon P, et al. Clinical and angiographic results from the *Stent* Antithrombotic Regimen Study (STARS). *Circulation* 1996;94:1-4002 (abstract)

- 154 Urban P, Macaya C, Rupprecht A-J, Kiemeneij F, Emanuelsson H, Fontanelli A, Pieper M, Wesseling T, Sagnard L, for the MATTIS Investigators. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary *stent* implantation in high-risk patients. The Multicenter Aspirin and Ticlopidine Trial after Intracoronary Stenting (MATTIS). *Circulation* 1998;98:2126-2132
- 155 Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emanuelsson H, Vrolix M, Missault L, Chierchia S, Casaccia M, Niccoli L, Oto A, White C, Webb-Peploe M, van Belle E, McFadden EP. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary *stenting*. The Full Anticoagulation Versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) Study. *Circulation* 1998;98:1597-1603
- 156 Goods C, Al-Shaib KF, Yadav SS, Liu MW, Negus BH, Iyer SS, Dean LS, Jain SP, Baxley WA, Parks JM, Sutor RJ, Roubin GS. Utilization of the coronary balloon-expandable coil *stent* without anticoagulation or intravascular ultrasound. *Circulation* 1996;93:1803-1808
- 157 Schöming A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth E-A, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery *stents*. *N Engl J Med* 1996;334:1084-1089
- 158 Leon MB, Popma JJ, Mintz GS, Pichard AD, Satler LF, Kent KM. An overview of US coronary *stent* trials. *Semin Intervent Cardiol* 1996;1:247-254
- 159 Serruys PW, Emanuelsson H, van der Giessen W, Lunn AC, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Suryapranata H, Legrand V, Goy JJ, Materne P, Bonnier H, Morice M-C, Fajadet J, Belardi J, Colombo A, Garcia E, Ruygrok P, de Jager P, Morel M-A, on behalf of the BENESTENT Study Group. Heparin-coated Palmaz-Schatz *stents* in human coronary arteries. Early outcome of the Benestent-II Pilot Study. *Circulation* 1996;93:412-422
- 160 Serruys PW, van Hou B, Bonier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C, Sousa E, van der Giessen W, Colombo A, Seabra-Gomes R, Kiemeneij F, Ruygrok P, Ormiston J, Emanuelsson H, Fajadet J, Haude M, Klugman S, Morel M-A, for the Benestent Study Group. Randomised comparison of implantation of heparin-coated *stents* with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998;352:673-681
- 161 Windecker S, Meyer BJ, Bonzel T, Fabian J, Heydrickx G, Morice MC, Mühlberger V, Piscione F, Rothman M, Wijns W, van den Brand M, Meier B, on behalf of the working group Coronary Circulation of the European Society of Cardiology. Interventional Cardiology in Europe 1994. *Eur Heart J* 1998;19:40-54
- 162 Windecker S, Maier-Rudolph W, Bonzel T, Heydrickx G, Lablanche JM, Morice MC, Mühlberger V, Newhaus KL, Piscione F, van den Brand M, Wijns W, Meier B, on behalf of the working group Coronary Circulation of the European Society of Cardiology. Interventional Cardiology in Europe 1995. *Eur Heart J* 1999;20:484-495
- 163 The EPIC Investigators: Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330:956-961
- 164 Topol EJ, Califf RM, Weisman HF, et al. for the EPIC Investigators. Randomized trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: results at six months. *Lancet* 1994;343:881-886
- 165 Topol EJ, Ferguson JJ, Weisman HF, et al. for the EPIC Investigators. Long term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of b2b3 integrin blockade with percutaneous coronary intervention. *JAMA* 1997;272:479-484
- 166 Lincoff AM, Califf RM, Anderson KM, Weisman HF, Aguirre FV, Kleiman NS, Harrington RA, Topol EJ, for the EPIC Investigators. Evidence of prevention of death and myocardial infarction with platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by abciximab (c7E3 Fab) among

patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:149-156

167 Lefkovits J, Ivanhoe RJ, Califf RM, et al. for the EPIC Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by a chimeric monoclonal antibody (abciximab) on acute and six month outcomes after percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;77:0145-1051

168 Khan MM, Ellis SG, Aguirre FV, Weisman HF, Wilderman NM, Califf RM, Topol EJ, Kleiman NS, for the EPIC Investigators. Does intracoronary thrombus influence the outcome of high risk percutaneous transluminal coronary angioplasty? Clinical and angiographic outcomes in a large multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:31-36

169 Aguirre FV, Topol EJ, Ferguson JJ, et al., for the EPIC Investigators. Bleeding complications with the chimeric antibody to platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1995;91:2882-2890

170 The EPILOG Investigators: Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* ;336:1689-1696

171 Ellis SG, Lincoff M, Miller D, Tcheng JE, Kleiman NS, Kereiakes D, Califf R, Topol EJ. for the EPIC and EPILOG Investigators. Reduction in complications of angioplasty with abciximab occurs largely independently of baseline lesion morphology. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1619-1623

172 Kleiman NS Lincoff M, Kereiakes D, Miller D, Aguirre FV, Anderson KA, Weisman HF, Califf R, Topol EJ. for the EPILOG Investigators. Diabetes mellitus, glycoprotein IIb/IIIa blockade, and heparin. Evidence for a complex interaction in a multicenter trial. *Circulation* 1998;97:1912-1920

173 Kereiakes D, Lincoff M, Miller D, Tcheng JE, Cabot CF, Anderson KA, Weisman HF, Califf R, Topol EJ. for the EPILOG Trial Investigators. Abciximab therapy and unplanned coronary stent deployment. *Circulation* 1998;97:857-864

174 The CAPTURE Investigators: randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina. *Lancet* 1997;349:1429-1435

175 Hillegass WB. The economics of IIb/IIIa therapy. *J Invas Cardiol* 1996;8 (suppl B):30B-33B

176 Lincoff AM, Mark DB, Califf RM, et al. Economic assessment of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade during coronary intervention in the EPILOG Trial [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:240A

177 Goklaney AK, Murphy JD, Hillegass WB. Abciximab therapy in percutaneous intervention: Economic issues in the United States. *Eur Heart J* 1998;19 (suppl D):D52-D58

178 Tcheng JE, Harrington RA, Kottke-Marchant K, Kleiman NS, Ellis SG, Kereiakes DJ, Mick MJ, Navetta FI, Smith JE, Worley SJ, et al, for the IMPACT Investigators. *Circulation* 1995;91:2151-2157

179 The IMPACT II Investigators. Randomized placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. Integrilin to Minimize Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. *Lancet* 1997;349:1422-1428

180 Adgey AAJ. An overview of the results of clinical trials with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Eur Heart J* 1998;19 (suppl D) :D10-D21

181 Chronos N, Vahanian A, Betriu A, Emanuelsson H, Goldberg S, Gulba D, van Hout BA. Use of abciximab in interventional cardiology. *Eur Heart J* 1998;19 (suppl D) :D31-D39

182 Makkar RR, Eigler NL, Nakamura M et al. Monoclonal antibody to IIb/IIIa receptor (m7E3) is highly effective in inhibiting acute stent thrombosis [abstract]. *J Invasive Cardiol* 1996;8:25

-
- 183 Guzman LA, Whitlow PL, Topol EJ, Ellis SG. A platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor (Reo Pro) as an adjunctive therapy in elective stenting: initial experience with safety and efficacy. [abstract]. *J Invasive Cardiol* 1996;8:46
- 184 The EPISTENT Investigators. Randomized placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with the use of platelet glycoprotein -IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998;352:87-92
- 185 Malone AP. Salomon Smith Barney equity research : medical supplies & technology, April 3, 1998 - Company Analysis. Guidant Corporation
- 186 Mark A de Belder. The Economics of GP IIb/IIIa inhibition in percutaneous coronary intervention. *Acute Coronary Syndromes* 1998;1:132-137
- 187 Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, Panak E, Roberts RS, Sicurella J, Turpie AGG, and the CATS groups: The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;2:1215-1220
- 188 Szto GY, Linnemeier TJ, Ball MW. Fatal neutropenia and thrombocytopenia associated with ticlopidine after stenting. *Am J Cardiol* 1999;83:138-139
- 189 CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329-1339
- 190 Savi P, Laplace MC, Maffrand JP, and Herbert JM: Binding of [3H]-2-methylthio ADP to rat platelets - Effect of clopidogrel and ticlopidine. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;269:772-777
- 191 Savi P, Heilmann E, Nurden P, et al.: Clopidogrel: An antithrombotic drug acting on a ADP-dependent activation pathway of human platelets. *Clin Appl Thromb Hemost* 1996;2:35-42).
- 192 CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329-1339 rep
- 193 Makkar RR, Eigler NL, Kaul S, Frimerman A, Nakamura M, Shah PK, Forrester JS, Herbert JM, Litvack F. Effects of clopidogrel, aspirin and combined therapy in a porcine ex vivo model of high-shear induced stent thrombosis. *Eur Heart J* 1998;19:1538-1546
- 194 Moussa I, Oetgen M, Roubin G, Colombo A, Wang X, Iyer S, Maida R, Collins M, Kreps E, Moses JW. Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation* 1999;99:2364-2366

V. IMPLANTAÇÃO DE *STENTS* EM LESÕES LONGAS DE VASOS DE PEQUENO CALIBRE, EM DOENTES COM ANGINA INSTÁVEL

Introdução

Métodos

Resultados

Discussão

Conclusões

V. IMPLANTAÇÃO DE STENTS EM LESÕES LONGAS DE VASOS DE PEQUENO CALIBRE, EM DOENTES COM ANGINA INSTÁVEL

INTRODUÇÃO

A evolução tecnológica leva de uma forma geral à progressiva procura de maior eficácia, tentando ultrapassar limites anteriormente inatingíveis, e procurando converter o que é complexo em atitudes simples. Se tem sido essa evolução a responsável pelo progresso, permitindo que novos passos possam ser dados, as conquistas dela dependentes deverão ser utilizadas com prudência, de forma que um certo fascínio pelo inovador não interfira sobre o sentido crítico, e expanda a sua utilização a condições para as quais não terão sido provavelmente desenvolvidas.

A angioplastia coronária é indiscutivelmente um dos elementos que melhor traduz o benefício da evolução tecnológica ao serviço da saúde. Por ironia do destino, destina-se a tratar indivíduos que padecem da doença que é a principal causa de morte no mundo desenvolvido, funcionando em parte como um retorno do que de mau a sociedade e a alta tecnologia consomem do próprio indivíduo.

Desde o seu início em 1976 com os trabalhos de Andreas Gruentzig ¹, muito aconteceu, e essa atitude experimental rapidamente se converteu num acto técnico eficaz e seguro, realizado em muitos milhares de doentes por ano. Em 1995, só na Europa, foram realizadas 278.982 angioplastias ², e com o aumento verificado nos últimos registos europeus que ultrapassa os 20%

anuais, é previsível que nos aproximemos das 800.000 angioplastias no ano 2.000.

Este crescimento traduz o aperfeiçoamento técnico dos materiais e equipamentos envolvidos na realização da angioplastia. Com cateteres guia de menor calibre, mais flexíveis e assegurando melhor suporte, com fios guias que ultrapassam estenoses suboclusivas e oclusões crônicas, conseguindo progredir através de lesões severamente calcificadas, e com balões que vencem as anatomias mais complexas, conseguem-se dilatar lesões que nem mesmo Andreas Gruentzig poderia imaginar.

O aparecimento de novos *devices* com a intenção de promover a remoção de parte dos constituintes da placa através de técnicas ablativas, contribuiu também para o acréscimo da eficácia da angioplastia, permitindo dilatar lesões com condições anatómicas adversas à angioplastia por balão.

A capacidade de controlo da oclusão aguda e da elevada taxa de reestenose associadas à angioplastia por balão, através da implantação de próteses intracoronárias definitivas (*stents*) revolucionou a técnica, e permitiu que um enorme passo tivesse sido dado no alargamento das suas indicações.

Por último, a terapêutica antitrombótica progressivamente mais eficaz e segura, permitiu o controlo adequado das complicações ligadas à angioplastia, e conseguiu contrariar as elevadas taxas de trombose aguda e subaguda associadas à implantação de *stents*.

Todas estas razões e o melhor desempenho técnico, permitem que praticamente não sejam identificadas limitações de carácter anatómico e clínico à realização da angioplastia, devendo por isso a selecção desta atitude terapêutica depender apenas de critérios de natureza clínica, tendo como base os resultados dos grandes estudos randomizados já realizados.

Não existe no entanto informação sistematizada relativa a todas as condições, e o aparecimento na prática clínica de novas situações para as quais o melhor tratamento não está ainda definido, levanta problemas de difícil realização. Nessas circunstâncias tem-se verificado a tendência para transportar para essas novas situações a experiência obtida relativamente a outras que apresentem alguma semelhança, sem que haja uma certeza definitiva relativa à eficácia dos métodos seleccionados.

A angina instável, as lesões longas e as artérias de pequeno calibre, são provavelmente alguns desses assuntos por resolver com que se depara a angioplastia nos dias de hoje.

A angina instável é um dos quadros clínicos que maior controvérsia terapêutica condiciona, não só pela circunstância de os resultados não serem extraordinariamente diferentes quando determinados subgrupos de doentes são submetidos a abordagens diversas, mas também porque justifica na maior parte das vezes uma decisão rápida relativa à modalidade terapêutica a instituir.

A terapêutica médica neste síndrome clínico associa-se a taxas de mortalidade ao fim de um ano na ordem dos 10%, com frequências combinadas de morte e enfarte do miocárdico de 21%. É, por isso, para o global da população uma estratégia pouco adequada, devendo ser reservada para situações clínicas e anatómicas de indiscutível benignidade, e para aquelas em que não existam condições para a realização de gestos de

revascularização miocárdica com aceitável taxa de sucesso. No entanto, o reconhecimento dessas condições é ainda muito incompleto, confundindo-se frequentemente o exequível sob ponto de vista técnico com a melhor opção terapêutica. A procura de um bom resultado imediato, caracterizado por uma melhoria sintomática mais rápida, condiciona frequentemente a qualidade do juízo crítico e determina a elevada percentagem de casos que são submetidos a atitudes de revascularização, sem que se lhes reconheça mérito adicional relativamente a atitudes mais conservadoras.

A cirurgia de revascularização miocárdica na angina instável associa-se a taxas de mortalidade que variam entre 1,8% e 7,7%, com incidência de enfarte que se situa entre 1% e 17%. Estes valores são semelhantes aos obtidos por revascularização percutânea, embora esta comparação não seja correcta, uma vez que reporta a grupos com características clínicas, anatómicas e angiográficas diferentes, e comparam os métodos utilizando técnicas de angioplastia que se afastam consideravelmente das que dispomos actualmente, em que pontificam os *stents* e as novas terapêuticas antiagregantes.

Indiscutível parece ser o facto de que os doentes tratados por cirurgia apresentam menor recorrência de sintomas e necessitam menos frequentemente de novos gestos de revascularização relativamente aos tratados por angioplastia coronária. No entanto a agressão física que condiciona, o tempo de internamento que implica, os resultados imediatos que não são melhores do que os obtidos por angioplastia, relega para segundo lugar a cirurgia de revascularização miocárdica sempre que a revascularização percutânea é anatomicamente realizável. Mais uma vez, à semelhança do que acontece com a terapêutica farmacológica, não são tanto os resultados obtidos a médio e longo prazo que determinam a selecção da opção terapêutica, mas sobretudo a exequibilidade e os previsíveis resultados imediatos.

Os limites que favorecem uma ou outra técnica estão em evolução, sendo a fronteira definida pelas condições associadas a cada caso particular.

A angioplastia nos síndromes isquémicos agudos, e particularmente na angina instável, associa-se a maior taxa de complicações agudas e a maior recorrência de manifestações clínicas, embora apresente evolução a médio e longo prazo que não se afasta de maneira significativa dos conseguidos no tratamento dos síndromes clínicos estáveis ^{3,4,5,6,7}. O reconhecimento de algumas das condições de natureza clínica e anatómica que podem interferir sobre os resultados da angioplastia ^{8,9,10}, a possibilidade de se utilizarem intervenções farmacológicas mais eficazes e mais seguras ¹¹, e a grande disponibilidade de meios técnicos associados à intervenção, de que se destaca a utilização dos *stents* ^{12,13,14,15,16,17,18,19}, têm vindo a melhorar os resultados imediatos e a diminuir a taxa de complicações associados à angioplastia no tratamento da angina instável.

O tratamento de lesões coronárias difusas, definidas como aquelas que apresentam comprimento superior a 20 mm, é um problema que se põe com cada vez maior frequência aos cardiologistas de intervenção. Estas lesões correspondem a cerca de 20% das angioplastias realizadas na prática clínica,

e associam-se a resultados menos satisfatórios do que os conseguidos no tratamento de lesões mais curtas ^{10,20}.

As técnicas ablativas, como a aterectomia rotacional, e o *excimer laser* foram também testadas no tratamento deste tipo de lesões, mas não se associaram a resultados francamente melhores do que os conseguidos com a angioplastia convencional por balão ²¹.

Apesar de haver já evidência incontestável da eficácia da implantação de *stents* em lesões de características anatómicas muito diversas, de que se destacam as lesões "de novo" ^{18,19}, as lesões reestenóticas ^{22,23}, as estenoses em *bypasses* venosos ^{24,25,26} e as oclusões crônicas ^{27,27,29,30,31}, existe ainda pouca informação sistematizada acerca da utilização destas próteses no tratamento de lesões longas, ou da doença coronária difusa.

Os primeiros resultados publicados foram desencorajadores pela elevada incidência de trombose e pela manutenção de elevadas taxas de reestenose ^{32,33}.

Com a diminuição da taxa de trombose associada à introdução dos novos protocolos de antiagregação ^{34,35}, criaram-se as condições para analisar de forma mais segura a eficácia desta estratégia no tratamento deste complexo grupo de doentes, frequentemente maus candidatos para gestos de revascularização por cirurgia.

Os resultados relativos a esta nova fase reportam-se aos trabalhos publicados por Kornowski et al. ³⁶. Num período em que a disponibilidade de *stents* longos nos Estados Unidos era limitada, a implantação de 3 ou mais *stents* na mesma artéria coronária nativa foi a opção encontrada. Este grupo de investigadores observou que a referida estratégia se associava a elevada taxa de sucesso imediata, e à incidência de revascularização da lesão alvo aos seis meses que não era muito diferente da observada quando se implantavam apenas um ou dois *stents*.

No estudo publicado por Rozenman et al. ³⁷ foram já utilizados *stents* longos (AVE, NIR, Wallstent, e GR II), tendo-se também observado elevada taxa de sucesso e reduzido número de complicações na fase hospitalar.

As múltiplas comunicações sobre este tema apresentadas na reunião de 1998 do *American Heart Association* são concordantes relativamente aos resultados, tendo-se observado que a implantação de *stents* em lesões longas se associa a elevada taxa de sucesso primário e a baixa incidência de trombose subaguda, mas ao aumento das taxas de reestenose e de revascularização da lesão alvo (Target Lesion Revascularization [TLR]) ^{38,39,40,41}.

Também Liu et al. ⁴² observaram elevada taxa de sucesso imediato (96%) com a implantação de *stents* em lesões extremamente longas (média=63 mm), com incidência de 35% de eventos cardíacos *major* e TLR de 28%, ao fim do primeiro ano.

A informação disponível não permite ainda tirar conclusões acerca da melhor estratégia no tratamento das lesões longas, e apesar de todos os resultados serem concordantes relativamente à eficácia imediata do método, ficam ainda por definir os resultados a médio e longo prazo. Torna-se por isso evidente a necessidade de realização de estudos randomizados que permitam validar esta técnica, ou identifiquem subgrupos de doentes que dela possam beneficiar de forma particular.

A angioplastia em vasos de pequeno calibre é o terceiro problema para o qual não há ainda soluções definitivas. Definido como um dos critérios anatómicos mais vezes associados às complicações agudas da angioplastia,^{43,44} e identificado como factor preditivo de reestenose⁴⁵, o pequeno diâmetro luminal assume por isso particular importância.

Os dois grandes estudos que continuam a servir de referência para as virtudes da implantação de *stents* em relação à angioplastia por balão^{18,19} indicaram que a sua implantação pode melhorar o prognóstico clínico e angiográfico depois da intervenção coronária, mas excluíram os vasos de calibre inferior a 3,0 mm, provavelmente pela existência de informação não sistematizada que associava a implantação de *stents* naquele subgrupo a piores resultados.

Outros que surgiram na sua sequência, procuraram completar a informação anterior, estudando os resultados imediatos e a evolução clínica de doentes com artérias de calibre inferior a 3,0 mm submetidos a angioplastia por balão ou implantação de *stent*. Os investigadores do BENESTENT, identificaram que a implantação de *stents* em artérias de calibre inferior a 3,0 mm se associava a risco aumentado de insucesso do procedimento, ao aumento da taxa de trombose subaguda, e ao desenvolvimento de enfarte do miocárdio no *follow-up*⁴⁶. Pelo contrário, os investigadores do STRESS II registaram, relativamente ao grupo a que foi implantado *stent*, taxa de sucesso inicial de 100%, baixas incidências de trombose subaguda e de complicações vasculares, e frequência de reestenose e TLR 21% e 10% inferiores, respectivamente, às observadas no grupo tratado por balão⁴⁷.

A discrepância destes resultados atesta a necessidade de mais estudos, e ilustra o conflito constante que se associa ao tratamento desta condição anatómica.

Tendo em conta a problemática que aqui se introduz, e conhecendo o dia a dia relativo às solicitações que são postas ao cardiologista de intervenção de forma a que se encontre uma atitude terapêutica eficaz no mais curto espaço de tempo possível, propusemo-nos procurar avaliar a eficácia e segurança da angioplastia num subgrupo muito seleccionado de doentes que contemplam os três parâmetros de mau prognóstico que estivemos a equacionar.

A pergunta que propusemos para discussão foi: dever-se-á realizar angioplastia com implantação de *stent* a doentes com angina instável e lesões longas de artérias de pequeno calibre?

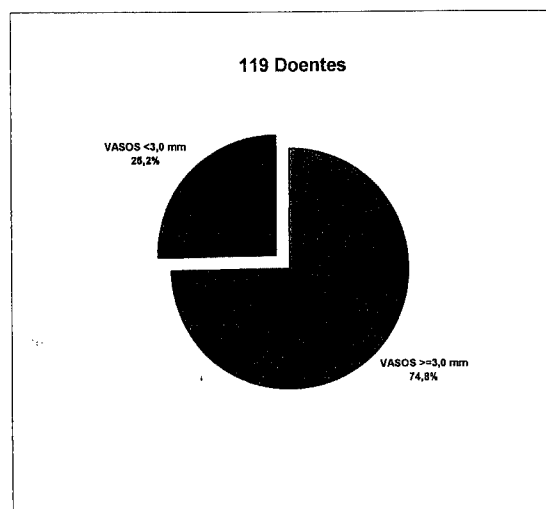
MÉTODOS

População de doentes

O presente trabalho resulta de um estudo retrospectivo de observação que incide sobre os doentes com angina instável e lesões longas, tratados por angioplastia com implantação de *stent* na *Clinique Pasteur* em Toulouse, entre Julho de 1995 e Julho de 1998.

Os doentes estudados apresentavam angina instável, estenoses angiograficamente significativas (estenose de $\geq 50\%$ do diâmetro luminal) com comprimento ≥ 25 mm, em artérias coronárias nativas. Foram incluídas lesões "de novo" e reestenóticas, tendo sido excluídas as oclusões crónicas.

O conjunto total de doentes foi dividido em dois grupos de acordo com os diâmetros de referência proximais da artéria antes da intervenção: o **grupo 1** com diâmetros de referência de $\geq 3,0$ mm, e o **grupo 2** com diâmetros de referência $< 3,0$ mm.



Abreviaturas:

ACC/AHA	American College of Cardiology / American Heart Association
MLD	Minimal Lumen Diameter (Diâmetro luminal mínimo)
LMWH	Low Molecular Weight Heparin (Heparina de baixo peso molecular)
CABG	Coronary Arterial Bypass Graft (Cirurgia de revascularização miocárdica)
ACTP	Angioplastia coronária transluminal percutânea
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TLR	Target Lesion Revascularization (Revascularização da lesão alvo)
EM	Enfarte do miocárdio
Dts	Doentes
FEVE	Fracção de Ejecção Ventricular Esquerda
MACE	Major Adverse Cardiac Events (Eventos cardíacos adversos major)

Classificação clínica

Foram apenas incluídos doentes que apresentassem manifestações clínicas de angina instável, que contemplassem a angina de início recente, a angina em crescendo, a angina em repouso e a angina pós-enfarte, excluindo-se a angina secundária. Os doentes foram classificados, de acordo com a classificação de Braunwald ⁴⁸, em classe I, classe II, classe III, e classe C, de acordo com a apresentação clínica na altura do pedido de avaliação angiográfica que justificou a angioplastia coronária.

Quadro I - Classificação de Braunwald ⁴⁸

Classe I	Angina de início recente (menos de 2 meses), severa, ou acelerada
Classe II	Angina de repouso. Subaguda (há mais de 48h)
Classe III	Angina de repouso. Aguda
Classe A	Angina secundária
Classe B	Angina primária
Classe C	Angina pós-enfarte (nas 2 semanas após enfarte)
1	Sem tratamento
2	Terapêutica "standard"
3	Terapêutica máxima

Avaliação angiográfica quantitativa

Usando o cateter guia para calibração, a determinação das dimensões foi feita a partir de uma imagem ampliada obtida na projecção em que a estenose se apresentava mais significativa, utilizando o sistema computadorizado de avaliação angiográfica quantitativa da *Philips*. Os doentes receberam 3 mg de dinitrato de isossorbido mais 1 mg de linsidomine em bólus intracoronário antes do início do procedimento para se obter a máxima vasodilatação, repetindo-se de forma sistemática um bólus intracoronário de 1,5 mg de dinitrato de isossorbido no fim da angioplastia. As determinações foram feitas por técnicos de radiologia experientes e familiarizados com o sistema, e confirmadas pelo cardiologista responsável pela execução da angioplastia.

Avaliaram-se os diâmetros de referência proximal e distal, a percentagem da estenose e o comprimento da lesão.

Nos casos em que foi realizado controlo angiográfico foram avaliados os mesmos parâmetros, sendo definida reestenose sempre que, após vasodilatação, a percentagem de estenose fosse igual ou superior a 50%, assumindo como diâmetro de referência o segmento arterial proximal aparentemente livre de doença coronária.

As lesões foram caracterizadas de acordo com a classificação proposta pela Task Force do ACC/AHA ⁴⁹.

Quadro II - Características morfológicas das lesões de acordo com a Task Force do ACC/AHA ⁴⁹

Lesões tipo A	
Pequenas (<10 mm de comprimento) Concêntricas Acesso fácil Segmentos com angulação <45° Contorno liso	Calcificação ausente ou pequena Sem oclusão total Não ostiais Sem envolvimento de ramos <i>major</i> Ausência de trombo
Lesões tipo B	
Tubulares (10 mm a 20 mm) Excêntricas Tortuosidade moderada Angulação moderada (>45°<90°) Contorno irregular	Calcificação moderada ou grave Oclusão total < 3 meses Ostiais Estenose em bifurcação Algum trombo presente
Lesões tipo C	
Difusa (>20 mm) Tortuosidade excessiva Angulação acentuada (>90°)	Oclusão total > 3 meses Incapacidade de proteger ramos <i>major</i> Lesões friáveis de <i>bypass</i> degenerado

Angioplastia e implantação de *stents*

A angioplastia processou-se de acordo com as técnicas em uso, através da punção das artéria radial ou femoral, utilizando cateteres guia de calibre 6F, 7F ou 8F.

Na angioplastia e implantação de *stent* realizados por via femoral foi utilizada a técnica de *Seldinger* com punção da artéria femoral direita ou esquerda após administração de lidocaína a 20% para a insensibilização cutânea local. A progressão do cateter guia até ao ostio das coronárias foi feito através de introdutores valvulados 6F, 7F ou 8F, usando para a progressão guias teflonados 0,35", com ponta em "J". Usaram-se vários tipos de fio guia de acordo com as características morfológicas das lesões. Os balões foram utilizados pela técnica *mono rail*, e os *stents* implantados eram todos pré-montados.

Para a angioplastia por via radial utilizou-se a seguinte técnica: Depois de sedar o doente com midazolan e propofol, realizou-se a canulação da artéria radial usando uma agulha 19-gauge, através da qual se introduziu um fio guia 0,022", que permite a progressão do introdutor valvulado curto (13 cm) 6F ou 7F. O membro superior foi mantido fixo por uma ligadura adesiva num apoio específico, com o antebraço em extensão e supinação. Depois de colocado o introdutor, foram administrados vasodilatadores em bólus directamente na artéria radial através do introdutor arterial (inicialmente dinitrato de isossorbido 3 mg mais 25 mg de lidocaína, e depois de 1997, 3 mg de dinitrato de isossorbido mais 5 mg de verapamil). Os restantes passos foram idênticos aos utilizados para a angioplastia por via femoral, com selecção dos cateteres guia de acordo com a experiência de cada operador

50,51

Todos os doentes receberam 100 mg/dia de aspirina, e 250 mg bid de ticlopidina iniciados 2 ou 3 dias antes do procedimento, e LMWH (110 UI/Kg bid) iniciada sempre que possível 3 a 5 dias antes da angioplastia. A heparina foi administrada em bólus na dose de 70 U/Kg de peso corporal logo após a inserção do introdutor arterial, e em doses de 2.500 unidades sempre que necessário após o controlo do ACT.

Foram administrados 3 mg de dinitrato de isossorbido mais 1 mg de linsidomine, em bólus intracoronário antes do início da angioplastia, com repetição de 1,5 mg de mononitrato de isossorbido no fim do procedimento.

De acordo com o protocolo anestésico em vigor na *Clínica Pasteur*, os doentes tratados por via femoral receberam neuroleptoanalgesia com droperidol (2 mg) e fenopiridina (0,6-1 mg de acordo com a duração da angioplastia), no início da angioplastia.

Os *stents* foram implantados usando o método convencional, com dilatação prévia da lesão. Após implantação procedeu-se à optimização angiográfica, utilizando balões não complacentes com diâmetro nominal

idêntico ao calibre do vaso insuflados a alta pressão, sem controlo por eco intravascular.

Após a conclusão da angioplastia nos casos de abordagem radial, os introdutores eram retirados imediatamente e a hemostase assegurada por dois torniquetes colocados proximalmente ao local de punção (mantidos com pressão decrescente durante cerca de 30 minutos); nos casos de abordagem femoral sem encerramento arterial percutâneo os introdutores eram retirados quando o ACT fosse igual ou inferior a 175 segundos. Nestes últimos casos, após o estabelecimento completo da hemostase pelo método de compressão manual, os doentes eram mantidos sob compressão femoral mecânica com o sistema de Femostop® durante duas horas e meia (30 minutos com pressão 10 mm de Hg mais alta do que a pressão sistólica, seguida de mais 30 minutos com pressão 10 mm Hg mais baixa do que a pressão sistólica, seguida de 90 minutos com pressão idêntica à diastólica). Os enceramentos arteriais percutâneos realizaram-se logo após a retirada do cateter guia, utilizando os sistemas Angio Seal®, e Perclose®.

Depois do procedimento, nos doentes considerados de alto risco foi iniciada LMWH logo após a retirada do introdutor arterial e mantida durante 3 dias na dose de 100 UI/Kg bid, associada à aspirina e à ticlopidina. Nos restantes doentes manteve-se a aspirina na dose de 100 mg/dia, e a ticlopidina durante trinta dias na dose de 250 mg bid. A restante medicação ficou à discrição do cardiologista assistente.

Follow-up clínico e angiográfico

A informação do *follow-up* foi obtida a partir de visitas repetidas à Clínica, ou por contacto telefónico estabelecido com o cardiologista assistente ou o próprio doente. Durante o segundo mês após a realização da angioplastia, os doentes assintomáticos ou com angina de esforço, realizaram prova de esforço convencional, sempre que não existissem alterações electrocardiográficas basais, ou cintigrafia com radionuclídeos, sempre que esta última condição não se verificasse.

Foi realizada coronariografia de controlo apenas nos doentes que tivessem reaparecimento ou agravamento da sintomatologia anginosa, e naqueles em que era evidenciada isquemia recorrente nos testes de avaliação não invasivos. Não foi por isso realizado qualquer controlo angiográfico sistemático.

Objectivos do estudo

O objectivo do estudo foi o de avaliar a eficácia e segurança da implantação de *stents* em doentes com angina instável e lesões longas (< 25 mm), e comparar as taxas de sucesso primário, de eventos cardíacos *major* (MACE), de trombose aguda e subaguda, de sobrevida livre de eventos, de reestenose e de necessidade de revascularização da lesão alvo (TLR), em dois

grupos de doentes: **Grupo 1** - artérias de calibre igual ou superior a 3 mm, **Grupo 2** - artérias de calibre inferior a 3 mm.

Análise estatística

Tendo em conta os objectivos do trabalho, fomos estimar o valor do parâmetro proporção na população em estudo, procedendo aos respectivos testes estatísticos.

A determinação prévia da dimensão da amostra foi efectuada a partir da expressão

$$N = (Z_{\alpha/2})^2 \Pi(1-\Pi)/D^2$$

uma vez que o parâmetro p , estimador de proporção segue uma distribuição normal de média Π , e desvio-padrão

$$\sqrt{\frac{\Pi(1-\Pi)}{n}}$$

Utilizamos o valor de

$$\hat{p} = 50\%$$

Visto que desconhecíamos à partida qualquer valor de p , utilizamos para estimador de p o valor de 0,5, uma vez que a expressão $p(1-p)$ atinge o seu máximo para $p=0,5$.

O erro máximo admitido nas ventilações de resultados apresentados foi de aproximadamente 7,5%, tendo sido utilizado um nível de confiança de 90% na estimação dos intervalos dos erros.

Foi recolhida informação de 119 doentes e um total de 129 artérias lesadas (Nota: o erro máximo admitido nas ventilações dos resultados apresentados para as artérias é menor do que o erro máximo apresentado para os doentes, isto porque se trata de uma amostra de maior dimensão), tendo sido esta recolha elaborada de uma forma aleatória, mas com o importante factor de estarmos a trabalhar com um universo muito restrito.

A partir de uma base de dados, a informação foi transposta para uma folha de cálculo do EXCEL e a análise estatística realizada utilizando um dos programas mais apropriados para o efeito, o SPSS (Statistical Package for Social Sciences).

Para uma análise mais aprofundada de todos os objectivos pretendidos, foram criadas duas bases de estudo, a primeira organizada por doentes e a segunda por artérias. Após a criação das estruturas necessárias para toda a análise pretendida, procedeu-se à selecção das melhores "ferramentas estatísticas" e dos melhores métodos estatísticos para garantir uma maior credibilidade aos resultados.

Foram criadas novas variáveis, resultantes das já existentes, através de expressões lógicas ou numéricas construídas para o efeito. Esta operação veio facilitar a análise, bem como permitir a aplicabilidade de determinados testes estatísticos.

Para comparar as variáveis categóricas foi utilizado o *teste qui-quadrado*, baseado na tabela de contingência. Este teste permite verificar a interdependência entre duas variáveis que, sendo expressas em qualquer escala, se apresentam em classes mutuamente exclusivas e exaustivas. Foram elaborados também *testes à diferença entre duas proporções binomiais*, para variáveis dicotômicas, permitindo ou não concluir se existem diferenças de comportamento dos grupos em análise. Para comparar variáveis contínuas foi utilizado o *teste "t" de Student* para amostras independentes, com a intenção de testar a diferença entre valores esperados. Nestas situações foi previamente elaborado o *teste à razão de variâncias, teste F*. É de assinalar que todas as restrições impostas para cada tipo de testes foram obedecidas, tornando assim todas as comparações entre as variáveis metodologicamente correctas. Foram considerados significativos os valores de p (significância) inferiores a 0,05.

Foram considerados dois grandes grupos, em que o critério de divisão foi o diâmetro das artérias (Grupo 1 - artérias com diâmetro $\geq 3,0$ mm; Grupo 2 - artérias com diâmetro $< 3,0$ mm). Para que fosse possível compará-los estatisticamente, foram testadas todas as variáveis clínicas e angiográficas conhecidas caracterizadoras de cada doente.

Definições e classificações

Foram usadas as seguintes definições e classificações:

Sucesso primário na implantação de stent = Implantação do *stent* com sucesso na lesão alvo, com estenose residual inferior a 30% em doente que abandona o laboratório de hemodinâmica vivo e livre de enfarte do miocárdio com ondas Q, e de cirurgia de revascularização miocárdica (CABG). *Eventos major* = morte, CABG, enfarte do miocárdio, PTCA urgente. *Morte* = morte independentemente da causa. *Enfarte do miocárdio com ondas Q* = aparecimento de novas ondas Q patológicas no electrocardiograma associadas à elevação das enzimas cardíacas séricas para níveis pelo menos duas vezes superiores aos valores normais. *Enfarte sem ondas Q* = ausência de novas ondas Q, apesar de elevação enzimática (≥ 2 vezes o normal). *CABG de emergência* = revascularização cirúrgica realizada imediatamente depois de transferência do doente do laboratório de hemodinâmica para o bloco cirúrgico, ou nas primeiras 24 horas. *CABG electiva* = revascularização cirúrgica realizada depois das primeiras 24 horas após angioplastia, na ausência de isquemia aguda. *Trombose aguda do stent* = Oclusão do *stent* documentado angiograficamente, com fluxo TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) grau 0, ocorrendo nas primeiras 24 horas após a implantação do *stent*. *Trombose subaguda do stent* = Oclusão do *stent*, ou o achado de fluxo TIMI I ou II associado a um defeito de preenchimento intraluminal, que ocorre pelo menos 24 horas depois da implantação do *stent*. *ACTP de emergência* = angioplastia realizada por isquemia recorrente depois da implantação de *stent*, associada a fluxo inadequado no local do *stent*. *Repetição da ACTP* = Nova intervenção percutânea realizada para o tratamento da reestenose do *stent*, ou de uma

nova lesão. *Complicações vasculares* = Ocorrência de hemorragia ou hematoma no local de punção, associada à necessidade de transfusão, reparação vascular, ou de compressão mecânica prolongada. *Sucesso do procedimento* = sucesso primário da implantação do *stent*, sem necessidade de CABG ou ACTP de emergência, e sem desenvolvimento de enfarte ou morte. *Reestenose do stent* = redução do lumen $\geq 50\%$ no local do *stent*, ou imediatamente proximal ou distal à sua localização, demonstrado no *follow-up* angiográfico. A angina foi classificada de acordo com a classificação de Braunwald (Quadro I). A classificação angiográfica das lesões foi feita de acordo com a proposta pela ACC/AHA (Quadro II). A classificação das dissecções foi feita pela proposta do NHBLI (Quadro XI).

RESULTADOS

Características da população de doentes

Os 119 doentes estudados apresentavam angina instável, estenoses angiograficamente significativas (estenose de $\geq 50\%$ do diâmetro luminal) com comprimento ≥ 25 mm, em artérias coronárias nativas.

O conjunto total de doentes, constituído por 76,5% de indivíduos do sexo masculino, foi dividido em dois grupos de acordo com os diâmetros de referência proximais da artéria antes da intervenção: o **grupo 1** incluiu 89 doentes (99 lesões) com diâmetros de referência de $\geq 3,0$ mm, e o **grupo 2**, 30 doentes (30 lesões) com diâmetros de referência $< 3,0$ mm.

As características clínicas dos dois grupos são mostradas no Quadro III. Não havia diferenças na distribuição por género, na idade média, na presença de diabetes melitus, hipertensão ou tabagismo, nos antecedentes de enfarte do miocárdio, GABG ou ACTP, nem na existência de história familiar de doença cardíaca isquémica. Observou-se apenas uma diferença estatisticamente significativa relativa à incidência de hipercolesterolemia, que foi observada em maior percentagem no grupo 2 (25,8% no grupo 1 vs 56,7% no grupo 2: $p=0,002$).

Quadro III Características clínicas

	Grupo 1 (89 Dts) Artérias $\geq 3,0$ mm	Grupo 2 (30 Dts) Artérias $< 3,0$ mm	p
Sexo masculino (%)	76,4	76,7	NS
Idade (anos)	$67,81 \pm 10,96$	$68,9 \pm 10,88$	NS
Hipercolesterolemia (%)	25,8	56,7	0,002
História familiar (%)	21,3	26,7	NS
Hipertensão (%)	42,7	30,0	NS
Diabetes (%)	16,9	16,7	NS
Tabagismo (%)	10,1	10,0	NS
EM prévio (%)	33,7	30,0	NS
CABG prévia (%)	9,0	13,3	
ACTP prévia (%)	22,5	23,3	NS

Cinquenta por cento dos doentes do grupo 2, e 41,6% dos do grupo 1 apresentavam idade superior a 70 anos (Quadro IV).

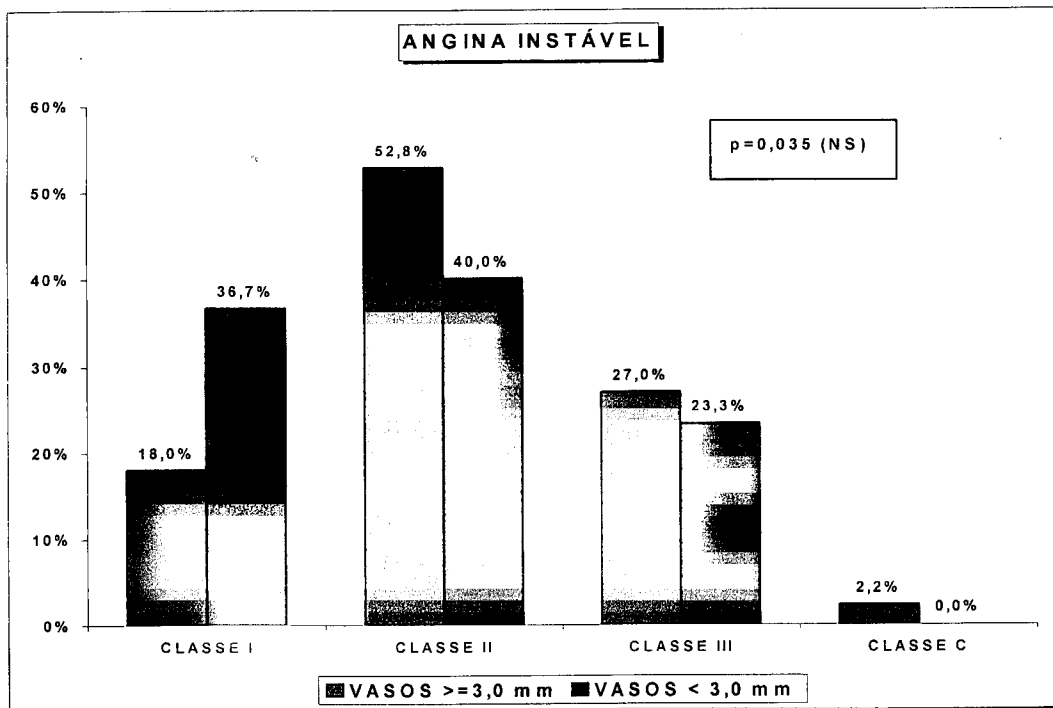
Quadro IV Características clínicas 2

Idade	Grupo 1 (89 Dts) Artérias $\geq 3,0$ mm	Grupo 2 (30 Dts) Artérias $< 3,0$ mm	p
> 70 anos (%)	41,6	50,0	NS
Mulheres > 70 anos (%)	37,8	33,3	NS

As formas de apresentação clínica, segundo a classificação de Braunwald, foram as que se referem no Quadro V. Tomando as várias formas de apresentação em conjunto, não se observou diferença significativa entre os dois grupos ($p=0,099$ NS); avaliando classe a classe verificou-se uma maior incidência de indivíduos da classe I no grupo 2, tendo essa diferença assumido significado estatístico ($p=0,04$).

Quadro V Apresentação clínica

Angina Instável	Grupo 1 (89 Dts) Artérias $\geq 3,0$ mm	Grupo 2 (30 Dts) Artérias $< 3,0$ mm	p
Classe I (%)	18,0	36,7	0.04
Classe II (%)	52,8	40,0	NS
Classe III (%)	27,0	23,3	NS
Classe C (%)	2,2	0,0	NS



Na altura da admissão hospitalar 66,3% dos doentes do grupo 1 estava medicado com aspirina, 22,5% com heparina não fraccionada ou com heparina de baixo peso molecular, e 27% com ticlopidina; no grupo 2, a percentagem de doentes a cumprir a mesma medicação era respectivamente de 73,3%, 16,7% e 20% (p=NS). Vinte e oito por cento dos doentes do grupo 1, e 23% dos do grupo 2 estavam medicados pelo menos com dois fármacos com acção antianginosa na altura do seu internamento (Quadro VI).

Quadro VI - Medicação em curso na admissão hospitalar

	Grupo 1 (89 Dts) Artérias $\geq 3,0$ mm	Grupo 2 (30 Dts) Artérias $< 3,0$ mm	p
AAS (%)	66,3	73,3	NS
Heparina ou LMWH (%)	22,5	16,7	NS
Ticlopidina (%)	27,0	20,0	NS
Dinitrato de isossorbido (%)	31,5	33,3	NS
Beta bloqueador (%)	34,8	30,0	NS
Antagonista cálcio (%)	39,3	36,7	NS
Medicação anti-isquémica			
Dupla (%)	25,8	16,7	NS
Tripla (%)	2,3	6,7	
Dupla ou tripla (%)	28,1	23,4	NS
Inibidor da enzima de conversão da angiotensina (%)	22,5	10,0	NS

Características angiográficas

As características angiográficas dos dois grupos são as que constam do Quadro VII. A percentagem de doença multivaso e a fracção de ejeção ventricular esquerda foram semelhantes nos dois grupos, assim como o comprimento médio das lesões tratadas, e a percentagem de estenose. Como é óbvio, existiu diferença significativa relativamente ao diâmetro médio de referência das artérias tratadas.

Quadro VII Características angiográficas

	Grupo 1 (89 Dts) Artérias $\geq 3,0$ mm	Grupo 2 (30 Dts) Artérias $< 3,0$ mm	p
Doença de 1 vaso (%)	21,3	16,7	NS
Doença multivaso (%)	78,7	83,3	NS
FEVE (%)	60,3 $\pm$ 13,3	61,4 $\pm$ 12,9	NS
Comprimento lesão (mm)	30,09 $\pm$ 5,22	32,00 $\pm$ 7,26	NS
Estenose média (%)	82,39 $\pm$ 7,80	83,67 $\pm$ 8,38	NS
Diâmetro referência (mm)	3,43 $\pm$ 0,40	2,75 $\pm$ 0,21	<0,001

Todas as lesões foram incluídas no tipo C da classificação da ACC/AHA⁴⁹, uma vez que apresentavam comprimento superior a 20 milímetros e foram por isso definidas como difusas. Relativamente aos outros parâmetros morfológicos associados a complexidade, também não foram identificadas diferenças significativas entre os dois grupos (Quadro VIII).

Quadro VIII Características morfológicas das lesões tratadas

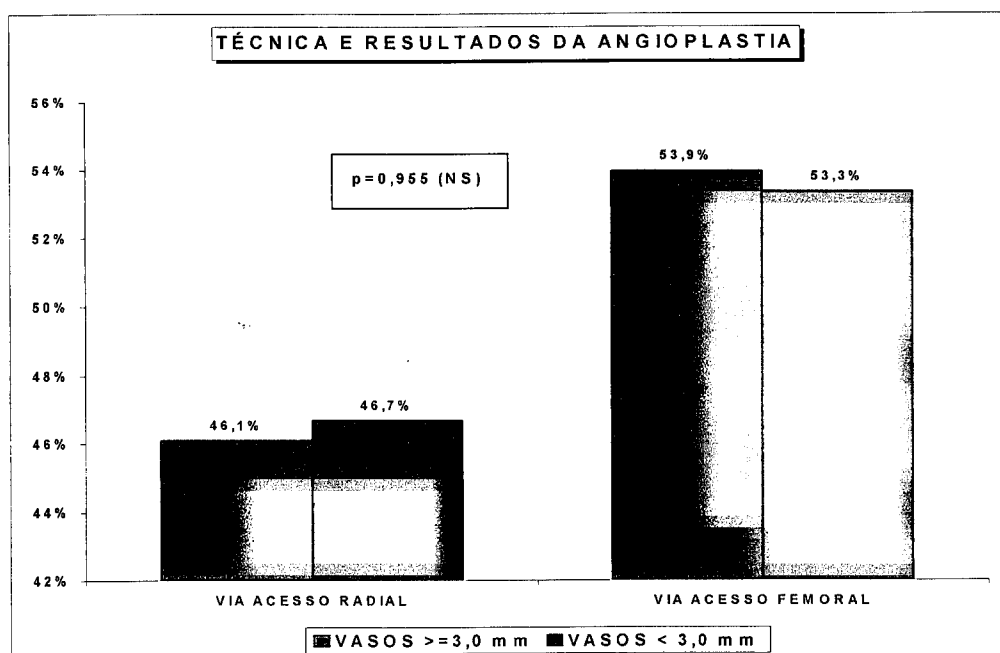
	Grupo 1 (89 Dts) Artérias $\geq 3,0$ mm	Grupo 2 (30 Dts) Artérias $< 3,0$ mm	p
Tipo C (%)	100	100	NS
Calcificação (Moderada a severa)(%)	41,4	36,7	NS
Excentricidade (%)	72,7	70,0	NS
Angulação $> 45^\circ$ (%)	38,4	26,7	NS
Bifurcação (%)	45,5	60,0	NS
Imagem de trombo (%)	6,1	3,3	

Técnicas utilizadas

A angioplastia foi realizada em 46,1% dos casos por via radial e em 53,9% por via femoral, no grupo 1, e em 46,7% e 53,3% respectivamente, no grupo 2 (p=NS). Na angioplastia por via radial utilizaram-se introdutores e cateteres guia 6F e 7F, e na via de abordagem femoral usaram-se cateteres guia 6F, 7F e 8F (Quadro IX).

Quadro IX - Cateteres guia

	Grupo 1 (89 Dts) Artérias $\geq 3,0$ mm	Grupo 2 (30 Dts) Artérias $< 3,0$ mm	p
Cateter guia 6F (%)	30,3	30,0	NS
Cateter guia 7F (%)	21,3	23,3	NS
Cateter guia 8F (%)	48,3	46,7	NS



Na angioplastia da artéria descendente anterior por via radial, usaram-se em 75% dos casos o *Extra back-up* (EBU), em 19% o *Amplatz* de coronária esquerda (AL), e em 6%, outros cateteres. Para a artéria circunflexa o EBU foi também o cateter mais utilizado (67%), seguido do AL (30%). Para a

angioplastia da coronária direita utilizou-se o *Multipurpose* (MP) em 60% dos casos, o AL em 20%, e o *Judkins* de direita (JR) em 12%.

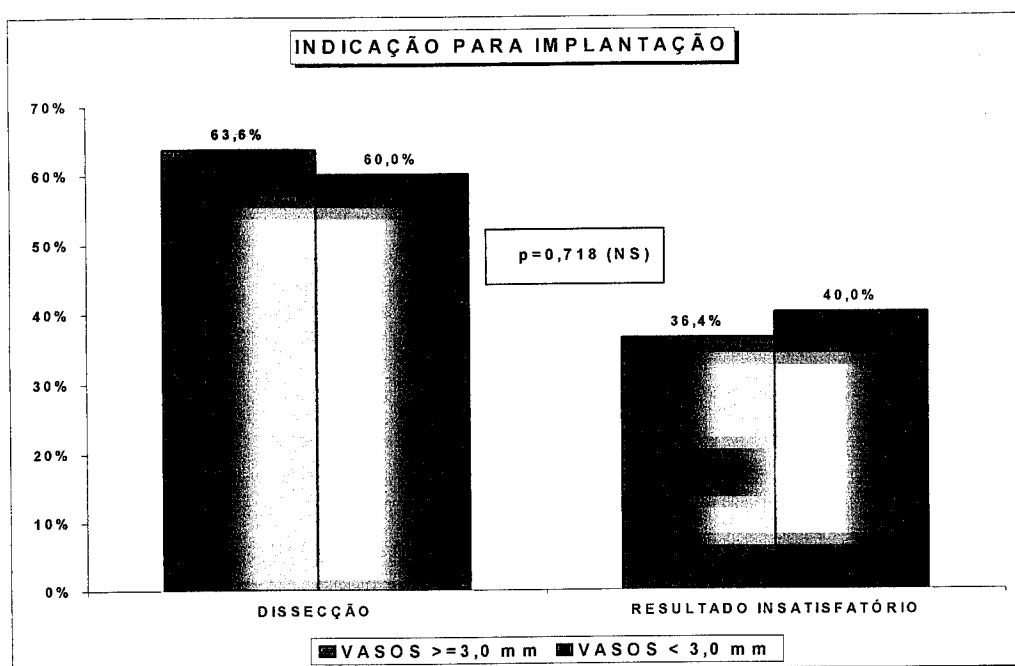
Por via femoral o *Judkins* de esquerda (JL) foi o cateter guia mais utilizado para a descendente anterior, o AL para a circunflexa, e o JR para a coronária direita.

Todas as lesões foram previamente dilatadas com balão, tendo 4 doentes no grupo 1 e nenhum doente no grupo 2, realizado aterectomia rotativa antes da dilatação com balão.

A indicação para implantação dos *stents* foi o resultado insatisfatório após dilatação com balão, ou o aparecimento de imagem de dissecção com compromisso mais ou menos marcado do fluxo coronário (Quadro X). Não foram implantados *stents* "de novo", e as indicações de implantação foram apenas determinadas pela intenção de tratar.

Quadro X - Indicação de implantação dos *stents*

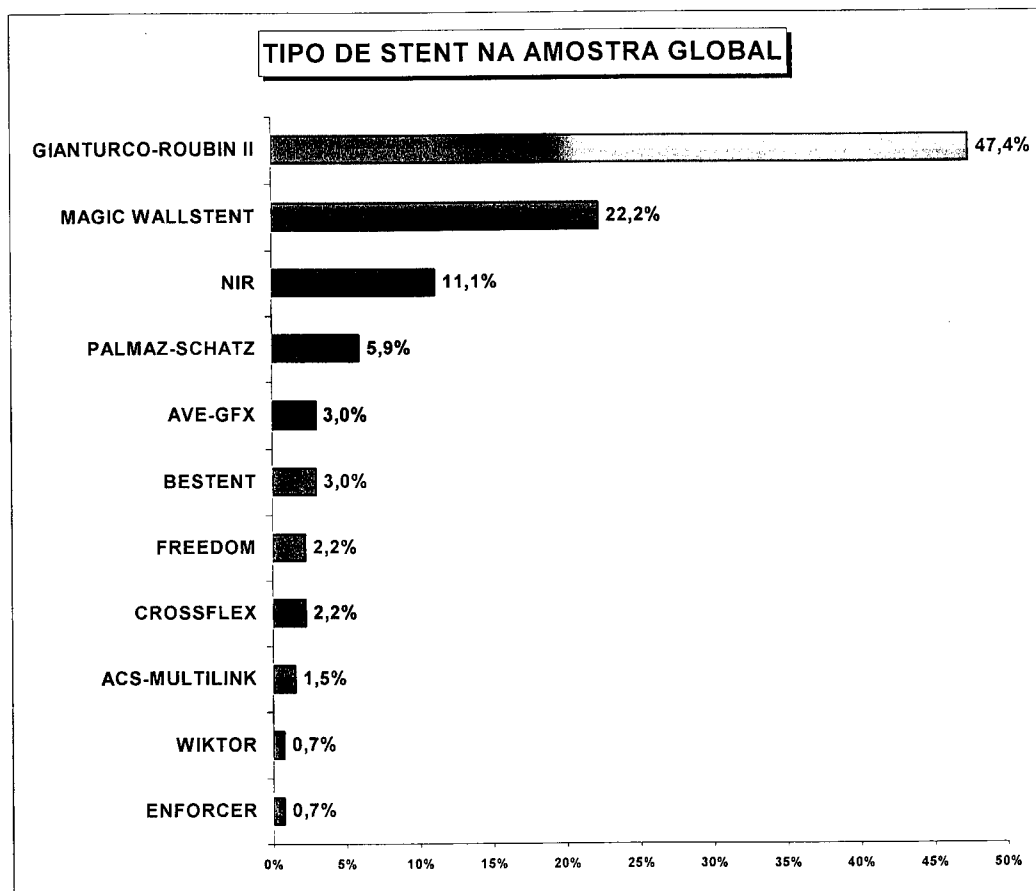
	Grupo 1 (99 lesões) Artérias $\geq 3,0$ mm	Grupo 2 (30 lesões) Artérias $< 3,0$ mm
Resultado insatisfatório (%)	36,4	40,0
Dissecção tipo A (%)	15,2	13,3
Dissecção tipo B (%)	34,3	43,3
Dissecção tipo C (%)	10,1	00,0
Dissecção tipo D (%)	04,0	03,3



**Quadro XI - Classificação das dissecções após ACTP
proposta pelo NHLBI (National Heart Lung and Blood Institute)**

- Tipo A** Áreas radiotransparentes no lúmen arterial durante a injeção de contraste, sem persistência de contraste depois da lavagem coronária de contraste.
- Tipo B** Linhas paralelas ou lúmen duplo separadas por uma área radiotransparente durante a injeção de contraste, sem persistência de contraste depois da lavagem coronária de contraste.
- Tipo C** Aparece como contraste fora do lúmen coronário, com persistência de contraste depois da sua lavagem coronária.
- Tipo D** Defeito de preenchimento luminal em espiral, frequentemente com imagem de contraste a tingir a parede do vaso.
- Tipo E** Defeito de preenchimento persistente, que aparece de novo (causado por trombo).
- Tipo F** Dissecções que levam a oclusão total do lúmen, sem fluxo anterógrado (causado por trombo).

Foram implantados 142 *stents* dos seguintes tipos: **Gianturco-Roubin II** - 66 (Cook Cardiology, Bloomington, IN), **Magic Wallstent** - 31 (Schneider Europe, Bulach, Switzerland), **NIR** - 16 (Sci Med, Boston Scientific, Maple Grove, MN), **Palmaz-Schatz** - 8 (Johnson and Johnson Interventional Systems, Warren, NJ), **Crossflex** - 3 (Cordis Corp., Miami, FL), **ACS Multilink** - 2 (Guidant, Temecula, CA), **Freedom** - 4 (Global Therapeutics Inc. Broomfield, CO), **Bestent** - 4 (Medtronic InStent, Minneapolis, MIN), **Wiktor** - 2 (Medtronic Interventional Vascular-Europe, Kerkrade, The Netherlands), **AVE-GFX** - 5 (Arterial Vascular Engineering, Inc. Santa Rosa, CA), e **Enforcer** - 1.



A distribuição pelos dois grupos foi a que se apresenta no quadro XII.

Quadro XII – Stents implantados

	Grupo 1 (99 lesões) Artérias $\geq 3,0$ mm	Grupo 2 (30 lesões) Artérias $< 3,0$ mm
Gianturco Roubin II	41,7	65,6
Magic Wallstent	27,2	6,3
NIR	10,7	12,5
Palmaz-Schatz	6,8	3,1
Crossflex	1,0	6,3
Multilink	1,9	0,0
Freedom	2,9	0,0
Bestent	3,9	0,0
Wiktor	1,0	0,0
AVE-GFX	2,9	3,1
Enforcer	0,0	3,1

O número de *stents* por artéria foi de 1,1 nos dois grupos, o seu número por doente foi de 1,2 no grupo 1, e de 1,1 no grupo 2, e foram implantados *stents* múltiplos em 10,1%, e 10% dos doentes, respectivamente do grupo 1 e 2 ($p=NS$).

Foi por sistema realizada sobredilatação dos *stents* com balões não complacentes após a sua implantação. A média das pressões máximas de insuflação foi de $16,15 \pm 3,36$ atmosferas no grupo 1, e de $14,67 \pm 3,18$ atmosferas no grupo 2 ($p=0,034$). No grupo 1, em apenas 12,2% das lesões não foi realizada insuflação com pressão igual ou superior a 14 atmosferas, enquanto que essa percentagem no grupo 2 foi de 30%.

Realizou-se revascularização anatómica completa a 43,8%, e a 30% dos doentes, respectivamente dos grupos 1 e 2 ($p=NS$), tendo-se efectuado angioplastia multivaso em 34,8% e 50% dos doentes dos grupos 1 e 2, respectivamente.

Dos 48 doentes do grupo 1 e dos 16 do grupo 2 que foram submetidos a angioplastia por via femoral, 52,1% e 50,0%, respectivamente, foram sujeitos a encerramento arterial percutâneo, utilizando-se o sistema Perclose® e Angio-Seal®. Todos os procedimentos de encerramento foram realizados com êxito.

Resultados angiográficos

Foram tratadas 129 lesões, segundo a distribuição presente no quadro XIII, tendo-se realizado revascularização anatómica completa a 43,8% dos doentes do grupo 1, e a 30% dos doentes do grupo 2 (p=NS).

Quadro XIII - Resultados angiográficos: Artérias dilatadas

	Grupo 1 (99 lesões) Artérias $\geq 3,0$ mm	Grupo 2 (30 lesões) Artérias $< 3,0$ mm	p
Descendente anterior (%)	37,4	56,7	NS
Coronária direita (%)	52,5	23,3	NS
Circunflexa (%)	10,2	20,0	NS

O comprimento médio em milímetros das lesões tratadas no grupo 1 foi de $30,09 \pm 5,22$, e o das lesões tratadas no grupo 2 de $32,00 \pm 7,26$ (p=NS); o comprimento médio em milímetros do segmento arterial coberto pelo *stent* no grupo 1 foi de $31,84 \pm 12,10$, e o do grupo 2 foi de $32,13 \pm 11,21$ (p=NS).

A média do diâmetro do maior balão utilizado na angioplastia das lesões foi de $3,27 \pm 0,41$ mm no grupo 1, e de $2,80 \pm 0,28$ mm no grupo 2 (p<0,001).

A percentagem de estenose após sobredilatação do *stent* com insuflação a alta pressão foi inferior a 0% relativamente ao diâmetro de referência, em ambos os grupos.

O MLD final e o ganho agudo não foram determinados de forma sistemática, pelo que não é possível referir valores médios correctos.

A média do diâmetro luminal máximo após implantação do *stent*, foi no grupo 1 de $3,47 \pm 0,45$ mm, e no grupo 2 de $2,81 \pm 0,15$ mm (p<0,001).

Resultados clínicos

Fase Hospitalar

Todos os doentes do grupo 2 tiveram critérios de sucesso imediato após a implantação do ou dos *stents*, enquanto que no grupo 1 se registou um caso de insucesso, por não ter sido possível implantar um segundo *stent* numa lesão longa associada a dissecção tipo C, onde já tinha sido implantado um *stent* distal com sucesso.

Relativamente às complicações *major* na fase hospitalar, um doente no grupo 1 teve oclusão aguda, um doente do mesmo grupo desenvolveu enfarte com ondas Q, e um terceiro doente também do grupo 1 teve que realizar CABG de urgência. Não se observaram complicações desta natureza em nenhum dos doentes do grupo 2.

A oclusão aguda registou-se num doente com 83 anos e doença de 3 vasos, submetido a aterectomia rotativa antes da dilatação com o balão que condicionou a longa dissecção que justificou a implantação do *stent*. A referida oclusão que aconteceu com o doente ainda na sala de hemodinâmica, foi tratada de imediato com sucesso por angioplastia, não se tendo registado aumento dos valores das enzimas cardíacas durante o internamento subsequente, nem alterações do electrocardiograma em relação ao padrão existente antes da angioplastia. O enfarte do miocárdio ocorreu num doente de 58 anos com doença de 2 vasos e angina classe III, por oclusão de um ramo diagonal no contexto da angioplastia coronária. A cirurgia coronária de urgência foi realizada a um doente de 60 anos, que foi submetido a angioplastia coronária de uma longa lesão da descendente anterior. Após múltiplas dilatações, permanecia estenose residual superior a 50% e dissecção tipo C, que justificava a implantação de um *stent* de 3,0 mm de diâmetro no segmento distal, e de outro de 3,5 mm no segmento proximal. Após implantação com sucesso do *stent* distal, não foi possível ultrapassar com o segundo a lesão calcificada situada no início da dissecção, que se soltou do balão, indo embolizar junto ao já implantado. Por se tratar da artéria descendente anterior e não ter sido possível passar o balão através do *stent* não expandido, foi decidido encaminhar o doente para cirurgia de urgência, que veio a decorrer sem complicações.

Não surgiram outras complicações *major* durante a fase hospitalar, nomeadamente morte ou enfarte sem ondas Q.

Surgiram complicações locais associadas ao local de punção em 4 doentes (4,5%) do grupo 1 (3 hematomas e um falso aneurisma), e em nenhum do grupo 2. Observaram-se complicações hemorrágicas em apenas um doente em cada grupo, que foram tratadas com transfusão (o doente do

grupo 1 tinha 83 anos e o do grupo 2 oitenta anos). As complicações associadas ao local de punção foram tratadas com medidas conservadoras que associaram compressão manual prolongada e a utilização do *FEMOSTOP*. Apenas um dos doentes que teve complicações desta natureza teve abordagem por via radial, tratando-se de uma doente do sexo feminino com 80 anos. Todas as restantes complicações hemorrágicas e locais ocorreram em doentes que foram dilatados por via femoral com utilização de cateteres guia 8F, e desses apenas um doente tinha sido submetido a encerramento arterial percutâneo após a angioplastia (sistema *Perclose*). Dos 6 doentes que apresentaram complicações locais, 3 tinham mais de 80 anos, sendo a média de idades do grupo de 72 anos.

Mesmo associando as complicações locais e hemorrágicas, o número de casos é ainda muito pequeno, inviabilizando uma análise estatística adequada dos resultados observados nos dois grupos.

Quadro XIV - Complicações locais e hemorrágicas

	Grupo 1 (89 doentes) Artérias $\geq 3,0$ mm	Grupo 2 (30 doentes) Artérias $< 3,0$ mm
Complicações locais (%)	4,5	0,0
Complicações hemorrágicas(%)	1,1	3,3
Complicações vasculares <i>major</i> (%)	1,1	3,3

Tempo de internamento hospitalar

O tempo médio de internamento hospitalar foi de $4,3 \pm 2,8$ dias no grupo 1, e de $4,6 \pm 2,9$ dias no grupo 2 ($p=NS$). O tempo de internamento foi também semelhante se se considerar a via de abordagem. De facto, para o total do grupo, o tempo médio de hospitalização para os doentes tratados por via radial foi de $4,35 \pm 2,9$ dias, e para os abordados por via femoral, de $4,36 \pm 2,65$ dias ($p=NS$). O tempo de internamento foi também semelhante nos dois grupos, para a mesma via de acesso (Quadro XV).

Quadro XV - Tempo de Internamento

	Grupo 1 (89 doentes) Artérias $\geq 3,0$ mm	Grupo 2 (30 doentes) Artérias $< 3,0$ mm	p
Acesso Femoral	$4,25 \pm 2,54$	$4,43 \pm 3,09$	NS
Acesso Radial	$4,46 \pm 3,08$	$4,78 \pm 2,75$	NS

Follow-up

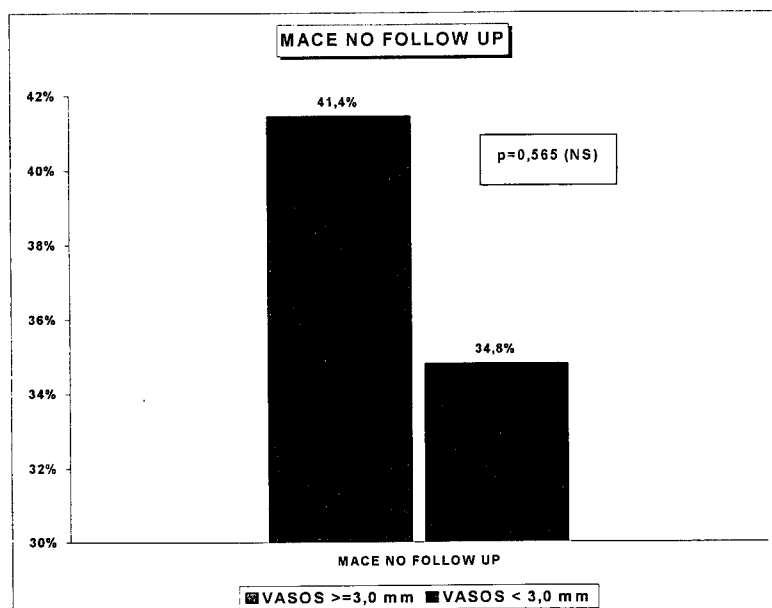
O *follow-up* clínico foi realizado a 70 doentes (78,7%) do grupo 1, e a 23 (76,7%) do grupo 2 (p=NS), durante o tempo médio de $16,91 \pm 11,64$ e $18,61 \pm 3,17$ meses, respectivamente (p=NS).

A avaliação destes doentes identificou que todos os do grupo 2, e 95,7% dos do grupo 1 estavam vivos, com taxas de sobrevida livre de enfarte do miocárdio de 92,9% e 87% para o grupo 1 e 2, respectivamente. Durante o mesmo período, 42,9% dos doentes do grupo 1 e 43,5% do grupo 2, estavam assintomáticos, sem terem tido qualquer acidente isquémico ou necessidade de um novo gesto de revascularização miocárdica.

Quadro XVI - Resultados *follow-up*

	Grupo 1 (89 doentes) Artérias $\geq 3,0$ mm	Grupo 2 (30 doentes) Artérias $< 3,0$ mm	p
Doentes com <i>follow-up</i> (%) / n	78,8 / 70	76,7 / 23	NS
Tempo <i>follow-up</i> (meses)	$16,91 \pm 11,64$	$18,61 \pm 3,17$	NS
Vivo (%)	95,7	100	NS
Assintomático (%)	42,9	43,5	NS
Vivo livre de enfarte (%)	92,9	87,0	NS

No grupo 1, três doentes (4,3%) faleceram, dois dos quais de causa cardíaca, quatro (5,7%) tiveram enfarte do miocárdio, 26 (37,1%) foram submetidos a nova angioplastia, da lesão alvo ou outra, e 2 (2,9%) realizaram



cirurgia de revascularização miocárdica. No grupo 2, nenhum doente faleceu, 3 (13%) tiveram enfarte do miocárdio, 8 (34,8%) tiveram que realizar nova angioplastia, e 3 (11,1%) realizaram CABG.

A taxa de trombose subaguda foi nula nos dois grupos.

As taxas globais de eventos cardíacos *major* foram respectivamente de 41,4% e 34,8% para os grupos 1 e 2 (p=NS).

Quadro XVII - MACE no *follow-up*

	Grupo 1 (89 doentes) Artérias $\geq 3,0$ mm	Grupo 2 (30 doentes) Artérias $< 3,0$ mm	p
Doentes com <i>follow-up</i> (%) / n	78,8 / 70	76,7 / 23	NS
Tempo <i>follow-up</i> (meses)	16,91 $\pm$ 11,64	18,61 $\pm$ 13,17	NS
Morte (%)	4,3	0,0	
Enfarte do miocárdio (%)	5,7	13,0	
ACTP (%)	37,1	34,8	NS
CABG (%)	2,9	10,0	
MACE (%)	41,4	34,8	NS

Deste grupo de doentes a que se realizou o *follow-up*, 51,4% no grupo 1, e 47,8% no grupo 2 foram submetidos a controlo angiográfico (p=NS).

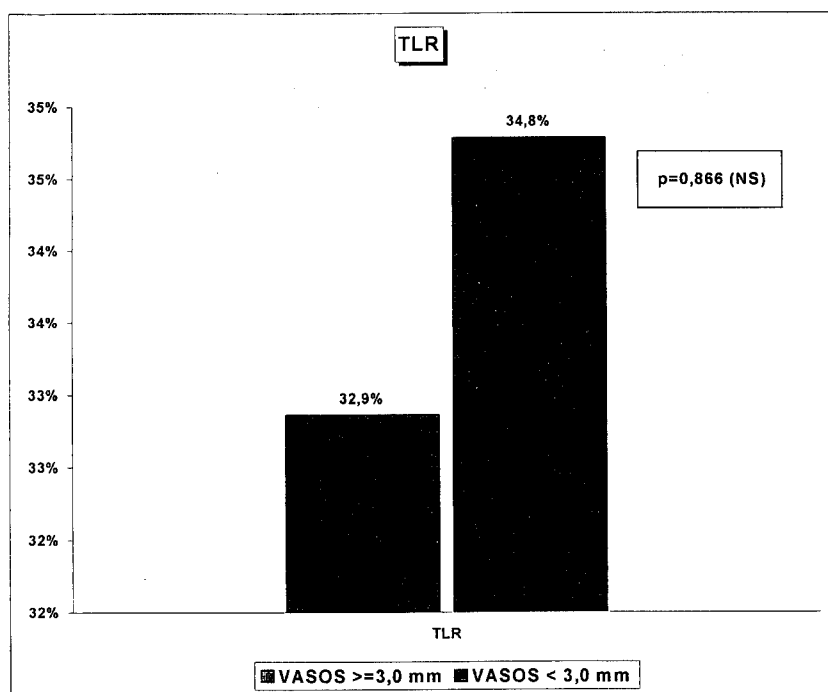
A decisão de proceder a controlo angiográfico foi apenas determinado por critérios de natureza clínica. Foram cateterizados os doentes que apresentassem manifestações clínicas sugestivas de recidiva anginosa, e os que tivessem critérios de isquemia nos exames não invasivos realizados sistematicamente entre o primeiro e o segundo mês após a realização da angioplastia. Não foi por isso cateterizado nenhum doente por critérios de avaliação angiográfica sistemática. Os resultados apresentam-se no quadro XVII. Dos doentes angiografados, 77,8% no grupo 1 e 72,7% no grupo 2 apresentavam reestenose angiográfica (p=NS).

Para o grupo total de doentes que foi submetido a avaliação clínica, a taxa de reestenose angiográfica corresponde à taxa de reestenose clínica de 40% no grupo 1, e de 34,8% no grupo 2, não assumindo esta diferença entre os dois grupos significado estatístico.

Quadro XVIII - Follow-up angiográfico

	Grupo 1 (70 doentes) Artérias $\geq 3,0$ mm	Grupo 2 (23 doentes) Artérias $< 3,0$ mm	p
Doentes com <i>follow-up</i> angiográfico(%) / n	51,4 / 36	47,8 / 11	NS
Com reestenose (%)	77,8	72,7	NS
Sem reestenose (%)	22,2	27,3	NS
Taxa de reestenose clínica (%)	40,0	34,8	NS

A taxa de revascularização da lesão alvo (TLR) assumido como um dos principais parâmetros na avaliação da durabilidade da angioplastia coronária, foi de 32,9% no grupo 1, e de 34,8% no grupo 2 (p=NS).



A análise de interdependência entre o desenvolvimento de MACE e a necessidade de revascularização da lesão alvo, não identificou nenhuma das variáveis estudadas como factor preditivo desses acontecimentos clínico e angiográfico. As variáveis estudadas foram o diâmetro arterial menor do que 3 milímetros, a idade superior a 70 anos, o sexo, a classe de angina, a presença de diabetes *melitus*, hipercolesterolemia ou história familiar, a FEVE $< 40\%$, a doença multivaso, a revascularização incompleta, e a implantação de *stents* na artéria descendente anterior.

DISCUSSÃO

A grande diversidade de opções, e o enorme desenvolvimento relativo às características das novas gerações de *stents*, permitem que a sua implantação se processe com elevada taxa de sucesso, mesmo mediante condições anatómicas francamente desfavoráveis. O nosso estudo reportou-se apenas a doentes em que os *stents* foram colocados com êxito, uma vez que o objectivo essencial era o de avaliar as repercussões imediatas e a longo prazo da sua implantação em condições clínicas e anatómicas adversas. Deve-se no entanto referir que num doente incluído no grupo 1 não foi possível implantar o segundo *stent* planeado, constituindo a única excepção à concretização do plano terapêutico definido pela intenção de tratar. Em todos os outros doentes foi possível concretizar com sucesso a implantação. Pode assim dizer-se que a implantação se realizou com elevada taxa de sucesso para o global do grupo em estudo, que independentemente do diâmetro do vaso, interessava a lesões de elevada complexidade anatómica. Esta é a primeira conclusão que podemos retirar da observação dos resultados.

O segundo elemento que parece assumir relevo nos resultados obtidos, refere-se à baixa taxa de complicações agudas e à baixa incidência de complicações *major* observadas durante a fase de internamento hospitalar.

Os dois grupos definidos apresentavam características clínicas semelhantes relativamente às principais características epidemiológicas, com 76% de indivíduos do sexo masculino em cada grupo, que se aproxima da distribuição pelo sexo na maioria dos trabalhos publicados, mas com uma idade média em cada um dos grupos cerca de 8 a 10 anos superior à observada no doentes incluídos no Benestent I e II,^{19 52} no STRESS I e II^{18 47}, no Registo Francês³⁵, e no estudo de Akiyama et al.⁵³ Em ambos os grupos se observaram incidências semelhantes relativamente aos factores de risco cardiovascular e aos antecedentes de enfarte do miocárdio, angioplastia coronária e cirurgia de revascularização miocárdica. Observou-se apenas, e relativamente aos antecedentes de dislipidemia, uma diferença estatisticamente significativa, com maior prevalência no grupo 2, que por estar diagnosticada previamente permitiu que todos esses doentes estivessem já a cumprir medicação para normalização dos parâmetros lipídicos.

Apesar de se tratar de uma população idosa com angina instável, a incidência de complicações agudas relativas ao procedimento foi muito baixa nos dois grupos, o que contraria alguns resultados que associam a angina instável⁸, particularmente em doentes idosos^{54 55 56 57}, a maior taxa de complicações. No grupo 2 observou-se uma percentagem maior de doentes com angina classe I, tendo essa diferença assumido significado estatístico relativamente à mesma forma de apresentação clínica, no grupo 1. Os estudos até agora publicados⁵⁸ não identificaram qualquer associação entre a classe de angina instável e as complicações agudas, a não ser para a angina pós-enfarte (que surgiu em apenas 2 casos no grupo 1, e em nenhum caso no grupo 2), não parecendo que esta variável possa ser considerada como responsável pela diferença da taxa de complicações agudas observadas nos dois grupos, cuja pequena expressão numérica não permite qualquer comparação de carácter estatístico. Independentemente desta particularidade relativa à classe I, a distribuição dos doentes pelas várias classes de angina instável foi semelhante nos dois grupos. Talvez a elevada percentagem de doentes a cumprir medicação antiagregante na altura da admissão hospitalar (Grupo 1 - AAS 66,3%, ticlopidina 27%; Grupo 2 - AAS 73,3%, ticlopidina 20%), e o protocolo terapêutico pré-intervenção que associa aspirina, ticlopidina e LMWH, possam ser responsáveis pelos bons resultados obtidos.

Além das variáveis clínicas, as características anatómicas classicamente relacionadas com piores resultados⁵⁹ também não interferiram de forma negativa sobre os mesmos.

A implantação de *stents* em lesões longas tem vindo a associar-se a bons resultados imediatos, com taxas de sucesso do procedimento variando entre 94% e 100%^{36 37 38 39 40 41}. Tem no entanto surgido informação que associa esta estratégia a maior taxa de enfartes sem ondas Q, particularmente quando se associa à correcção de dissecções longas⁴². Nos nossos doentes, 63,6% no grupo 1, e 60% no grupo 2 foram submetidos à implantação de *stent* por dissecção, conferindo aos grupos características de complexidade indiscutível relativamente às indicações de implantação. Apesar disso, e embora o comprimento médio da lesão nos dois grupos do nosso estudo (31,8 mm no grupo 1, e 32,1 mm no grupo 2) fosse superior ao observado em outros estudos^{38 39 41}, a taxa de complicações isquémicas foi muito baixa, tendo apenas surgido um enfarte com ondas Q por oclusão de um ramo colateral, e nenhum enfarte sem ondas Q.

Tendo-se tornado uma prática corrente, por se associar a resultados angiográficos excelentes, a implantação de *stents* em lesões longas carece ainda de validação relativamente à sua eficácia a médio e longo prazo. Se existem dados que favorecem a implantação destas próteses em artérias de calibre igual ou superior a 3,5 mm, não existe ainda informação sistematizada que aconselhe a sua utilização em vasos de calibre inferior. A noção de que um resultado angiográfico perfeito é imprescindível para o sucesso da angioplastia coronária está em evolução, questionando-se a implantação sistemática de *stents* com esse objectivo plástico. Se é certo que as dissecções com compromisso significativo da perfusão coronária, ou determinando a manutenção de lesões obstrutivas com significado hemodinâmico, devem ser corrigidas com implantação de *stents*, a melhor atitude terapêutica pode não passar pela sua utilização quando aquelas condições não se verificarem. A estratégia de implantar pequenos *stents* nos

locais de maior significado obstrutivo de lesões difusas está em avaliação, e os resultados até agora publicados associam essa estratégia a elevada percentagem de sucesso e a um melhor resultado a longo prazo, motivado pela diminuição da taxa de reestenose ^{60 61}.

A decisão relativa à implantação de *stents* nos nossos doentes foi apenas determinada pelo juízo crítico do operador, de acordo com critérios clínicos e angiográficos.

O diâmetro arterial menor do que três milímetros tem sido identificado como um factor preditivo de oclusão aguda ^{43 44 45 46 47}, e a presença de dissecção da íntima e a manutenção de uma percentagem de estenose superior a 35%, os seus principais determinantes ⁴⁵. A percepção de que a implantação de *stents* em artérias de pequeno calibre se associava a piores resultados, afastou este grupo dos grandes estudos que compararam a implantação de *stents* com a angioplastia por balão ^{18 19}, mas a necessidade de sistematização de atitudes terapêuticas levou à realização de novos estudos, alguns como continuação dos previamente realizados, que avaliassem os resultados correspondentes a este subgrupo de doentes.

Na maioria desses estudos observaram-se taxas elevadas de sucesso, variando entre 95% e 100%, e baixa incidência de complicações na fase hospitalar ^{47 53}. Apenas no subestudo do BENESTENT Trial foram encontradas diferenças significativas relativamente à taxa de sucesso do procedimento nos subgrupos de doentes com artérias de calibre inferior a 3,0 mm, que incluíram maior incidência de insucesso associado ao procedimento, de trombose subaguda, e de complicações isquémicas na fase hospitalar ⁴⁶.

Na nossa série não surgiu qualquer complicação *major* na fase hospitalar no grupo das artérias de calibre inferior a 3 mm, que além deste factor anatómico adverso apresentava percentagens elevadas de outros índices de complexidade morfológica. Destes devemos destacar que 60% das lesões dilatadas estavam localizadas em bifurcações, que 70% eram excêntricas, e 53,3% localizavam-se na artéria descendente anterior. Estes bons resultados também não podem ser explicados pela benignidade das indicações para implantação de *stent*, que como vimos, em 60% dos casos foi determinado por dissecção, nem pelas características epidemiológicas do grupo, que era constituído por uma população com idade média muito próxima dos 70 anos (68,9 anos).

A presença de trombo angiograficamente visualizável, identificado também como um factor de mau prognóstico associado à oclusão aguda, foi uma observação rara nos dois grupos de doentes, tendo sido detectado em apenas 6,7% dos doentes no grupo 1, e em 3,3% dos do grupo 2. Outras variáveis anatómicas como calcificação moderada a severa, angulação acentuada e lesões em bifurcações, foram observadas em percentagens elevadas (30% a 50%), o que atesta a complexidade das lesões abordadas.

A preservação da função ventricular esquerda observada nos dois grupos, que apresentavam FEVE médias de 60% no grupo 1, e de 61% no grupo 2, poderá também ter contribuído para a baixa incidência de complicações observadas, uma vez que a função ventricular esquerda deteriorada, ilustrada por baixa FEVE ou por manifestações de insuficiência cardíaca congestiva, foi identificada como factor preditivo independente de complicações agudas e de mortalidade tardia ⁵⁸.

As complicações associadas ao local de punção surgiram em 4,5% dos doentes no grupo 1, e em nenhum doente no grupo 2. Atendendo ao baixo número de casos, não foi possível realizar comparação estatística entre os dois grupos. As complicações observadas reportam-se apenas a três hematomas no local de punção, dois na região inguinal e um no antebraço, e a um falso aneurisma femoral, que foram tratados de forma eficaz com medidas conservadoras, sem ter havido necessidade de recorrer a correcção cirúrgica ou à administração de concentrado globular. As complicações hemorrágicas observadas, um doente em cada grupo, decorreram de procedimento prolongado num doente com mais de 80 anos e doença de 3 vasos, e da acentuação de anemia preexistente, no outro doente. Ambas as situações foram tratadas com eficácia com transfusão sanguínea.

Associando as complicações locais e as hemorrágicas, e definindo como critério *major* a necessidade de reparação vascular cirúrgica ou de transfusão sanguínea, observamos que a taxa de complicações vasculares *major* foi de 1,1% no grupo 1, e 3,3% no grupo 2.

A baixa incidência de complicações observadas, que foi apesar de tudo acentuada pelo reduzido número de casos que constitui a amostra, foi provavelmente devida a múltiplos factores. Destes destacam-se a elevada percentagem de doentes que realizaram a angioplastia por via radial (46,1% no grupo 1, e em 46,7% no grupo 2), a utilização de cateteres guia de calibre superior a 7F em menos de metade dos doentes de cada grupo que foram submetidos a angioplastia por via femoral, a realização de encerramento arterial percutâneo a cerca de metade dos doentes dilatados por via femoral (52,1% no grupo 1 e 50% no grupo 2), aos cuidados associados a concretização de hemostase manual adequada seguida de compressão com sistemas mecânicos realizados nos doentes que não foram sujeitos a encerramento arterial percutâneo, e ao protocolo farmacológico eficaz mas pouco agressivo que foi praticado.

Deve ainda acrescentar-se que a reduzida incidência de complicações vasculares associadas à via de abordagem radial está também dependente da grande experiência dos operadores, que pode ser facilmente ilustrada pelas 5.354 angioplastias por via radial realizadas pelo grupo até Dezembro de 1998⁵¹.

Estes resultados relativos às complicações vasculares afastam-se de forma flagrante dos observados em ensaios que utilizaram protocolos terapêuticos e técnicas de intervenção muito agressivos, mas que tem servido de referência para os novos estudos^{18 19}, e mesmo dos do Registo Multicêntrico Francês³⁵, em que se observaram 10,9% de hematomas ou falsos aneurismas, tendo 3,7% tido necessidade de reparação vascular ou transfusão sanguínea.

Os resultados observados, aproximam-se de outros por nós reportados relativamente à utilização da via de acesso radial e de cateteres guia e introdutores arteriais de pequeno calibre^{50 62 63 64 65 66 67 68}.

A baixa taxa de complicações *major*, a pequena incidência de complicações vasculares, a elevada percentagem de doentes dilatados por via radial, e a percentagem significativa daqueles a que foi realizado encerramento vascular percutâneo, permitiram que o tempo médio de internamento hospitalar tivesse sido diminuído. Os períodos médios de internamento foram de 4,3 dias

no grupo 1, e de 4,6 dias no grupo 2 ($p=NS$), não se tendo verificado diferenças dependentes da via de abordagem. O tempo médio de internamento dos doentes tratados por via radial foi de 4,35 dias, enquanto que esse período foi de 4,36 dias nos doentes em que foi utilizada a via femoral.

Os tempos de internamento foram semelhantes aos observados por Kiemeneij num estudo que envolveu 100 doentes tratados por angioplastia com implantação de *stents* de Palmaz-Schatz por via radial⁶⁹ e aos observados no grupo tratado com a associação de aspirina e ticlopidina no FANTASTIC Study⁷⁰ (4,3 dias).

Estes números contrastam com os observados para estratégia terapêutica que associava a aspirina com anticoagulantes orais^{18 19}, em que se observaram tempos de internamento que variavam entre 6 e 8 dias. Com o reconhecimento da eficácia e segurança dos esquemas terapêuticos associados à implantação de *stents*, o tempo médio de internamento tem vindo a diminuir, como fica bem patente nos resultados apresentados por Seabra-Gomes et al.⁷¹ relativos ao Registo Português do *stent* Multi-LinkTM 2,5, e nos publicados por Kiemeneij relativos à implantação de *stents* de Palmaz-Schatz por via radial em régimen de ambulatório⁷².

Apesar de não ter havido controlo angiográfico sistemático ao fim do primeiro mês após angioplastia, e por isso não poder ser definida com todo o rigor a taxa de trombose subaguda, a avaliação clínica sequenciada não identificou quaisquer acidentes isquémicos que naquele período pudessem ser assumidos como dependentes da oclusão trombótica do *stent*. Por esta razão fomos levados a concluir que não se registou qualquer caso de trombose subaguda nos doentes que constituíram os dois grupos de estudo. Estes resultados são idênticos aos observados no estudo BENESTENT II⁵², e semelhantes aos encontrados por Colombo et al.³³ e aos observados nos estudos MUST⁷³ e STRESS II⁴⁷, que utilizaram estratégias farmacológica e técnica diferentes entre eles, mas procederam à implantação de *stents* apenas em artérias com mais de 3 milímetros de diâmetro. Relativamente às taxas de trombose subaguda observadas nos estudos que avaliaram a implantação de *stents* em artérias de calibre inferior a 3 milímetros, apenas no Registo Francês³⁵ e no subestudo do BENESTENT⁴⁶ se observou maior incidência de trombose subaguda relacionada com o diâmetro do vaso, não se observando essa relação nos restantes estudos que associaram a aspirina e ticlopidina à sobredilatação do *stent* com balões a alta pressão^{47 53}.

No nosso estudo todos os doentes receberam a associação de aspirina e ticlopidina 48 a 72 horas antes do procedimento, que apesar de não assegurar um bloqueio plaquetário total, permite uma inibição adequada da agregação. A sua manutenção durante um mês destinou-se a manter o efeito antiagregante durante o período crítico que corresponde ao tempo de epiteliação do *stent*. Por outro lado, a tentativa de concretização de adequada aposição do *stent* à parede do vaso foi feita através da sobredilatação do *stent* com balões insuflados a alta pressão. Em 88% dos doentes do grupo 1, e em 70% dos doentes do grupo 2, os *stents* foram sobredilatados com balões de diâmetro luminal teórico idêntico ao diâmetro de referência proximal, a mais de 14 atmosferas, tendo apenas 4 doentes tido pressões de insuflação máximas inferiores a 10 atmosferas. A nenhum doente foi realizada implantação de *stent*

guiada por ultra-sons, e os critérios angiográficos foram os únicos utilizados para avaliação dos resultados após implantação.

Não foram registados nenhum dos efeitos laterais associados a ticlopidina, nomeadamente *rash* cutâneo ou distúrbios gastrointestinais. Os parâmetros hematológicos foram avaliados de forma sistemática ao fim de 15 dias e um mês após início da terapêutica com aquele antiagregante, não se tendo verificado quaisquer desvios, nomeadamente leucopenia com neutropenia, ou trombocitopenia.

O *follow-up* clínico realizado a 78,8% dos doentes do grupo 1, e a 76,7% do grupo 2, com um tempo médio de 16,9 e 18,6 meses, respectivamente, mostrou que 95,7% dos doentes do grupo 1, e a totalidade dos do grupo 2, estavam vivos ($p=NS$), estando 43% dos doentes de cada grupo assintomáticos e livres de eventos cardíacos *major*. A taxa de enfarte do miocárdio e de revascularização cirúrgica foram maiores no grupo de doentes com artérias de menor calibre, mas o reduzido número de casos não permitiu a sua comparação estatística. Foi observada maior incidência de novos gestos de revascularização por angioplastia no grupo 1, não tendo a diferença assumido significado estatístico.

A incidência de MACE no *follow-up* foi de 41,4% e 34,8% nos grupos 1 e 2, respectivamente.

Os estudos que avaliaram a repercussão da implantação de *stents* em lesões longas encontraram resultados relativos à incidência de MACE que são pouco concordantes entre si. Enquanto que Liu et al.⁴² encontraram taxas na ordem dos 35%, Kornowski et al.³⁶ não encontraram diferença significativa relativa à incidência de eventos cardíacos *major* entre a implantação de um *stent* em lesões focais, e a implantação de dois ou três *stents* em lesões difusas (Kornowski). A elevada incidência de MACE por nós encontrada no grupo de doentes com artérias de calibre superior a 3 milímetros, que se aproxima dos resultados apresentados por Liu, pode dever-se ao comprimento extremo das lesões, ao facto de uma elevada percentagem ter sido implantada por disseção (63,3%), por 78,7% dos doentes ter doença multivaso, e pelo facto de só 43,8% ter feito revascularização completa. Por outro lado, a elevada percentagem de MACE deveu-se sobretudo à necessidade de repetição da angioplastia, que foi realizada com sucesso na totalidade dos casos.

A taxa de eventos cardíacos *major* encontrada no grupo de doentes com artérias de calibre inferior a 3 milímetros está mais de acordo com os resultados obtidos por outros investigadores. Tanto Akiyama et al.⁵³ como Elezi et al.⁷⁴ encontraram uma diminuição significativa na taxa da sobrevida livre de eventos em grupos tratados com implantação de *stents* em artérias de calibre inferior a 3 mm, tendo observado taxas de 63% e 69,5%, que contrastam com os 71,3% e os 81% encontrados para as artérias de calibre superior àquele diâmetro. Também o subestudo do BENESTENT⁴⁶ associou a implantação de *stents* em artérias de calibre inferior a 3,0 mm a uma maior incidência na recorrência de qualquer evento cardíaco durante o primeiro ano de *follow-up*. No STRESS II⁴⁷ verificaram-se taxas de eventos cardíacos na ordem dos 22% ao fim do 1º ano. Estes bons resultados ter-se-ão provavelmente devido ao facto de os *stents* terem sido implantados de forma

electiva, em lesões focais (8,9 mm), em doentes clinicamente mais estáveis, e em condições anatómicas com baixo grau de complexidade.

Por não se ter procedido de forma sistemática ao controlo angiográfico no *follow-up*, não nos é possível apresentar taxas de reestenose que possam ser assumidas como indiscutíveis; no entanto, e tendo em conta que todos os doentes com recorrência de sintomas ou evidência de isquemia, suspeita ou confirmada, foram cateterizados, a taxa de reestenose clínica, de acordo com os dados angiográficos, foi de 40% no grupo 1 e de 34,8% no grupo 2 ($p=NS$). As elevadas taxas de reestenose encontradas no grupo 2 eram previsíveis, e são concordantes com os resultados obtidos por Liu et al.⁴², Akiyama et al.⁵³, Elezi et al.⁷⁴ e Savage et al.⁴⁷, embora todos estes estudos tenham sido realizados em lesões focais. As elevadas taxas de reestenose verificadas no grupo 1 eram menos previsíveis, tendo como referência os poucos estudos sistematizados, e com enormes limitações metodológicas que têm avaliado esta estratégia terapêutica.

A taxa de revascularização da lesão alvo (TLR) de 32,9% no grupo 1 é concordante com os resultados de Kobayashi³⁹ e de Liu et al.⁴² que observaram taxas de 29%, e 28% respectivamente, mas discordantes dos observados por Breton et al.³⁸, e por Kornowski et al.³⁶.

A TLR para as artérias de calibre inferior a 3 mm por nós observada está de acordo com as outras séries publicadas a que temos estado a fazer referência.

Não são conhecidas com rigor as incidências de morte e enfarte do miocárdio no *follow-up* de pacientes com doença multivaso tratados por terapêutica farmacológica, mas os dados publicados por Proudfit et al.⁷⁵ relativos a doença de um vaso, identificaram que a sobrevida aos 15 anos era de 48%, com percentagens de 90%, 73% e 66%, respectivamente, ao fim de 5, 10 e 15 anos para a artéria coronária direita, de 80%, 70% e 64% para a artéria circunflexa, e de 81%, 56% e 46% para a descendente anterior.

O estudo CASS⁷⁶ identificou uma mortalidade anual de 1,4% para os doentes com atingimento de um só vaso submetidos a tratamento médico.

Relativamente à cirurgia de revascularização neste subgrupo de doentes, Proudfit⁷⁵ encontrou valores de sobrevida cardíaca aos 5 anos de 92%, de 77% aos 10 anos, e de 67% aos 15 anos, e o estudo CASS⁷⁶ identificou uma mortalidade anual de 0,7%. No estudo de Hlatky et al.⁷⁷, 91% dos doentes tratados por cirurgia estavam vivos, e 87% estavam vivos e livres de enfarte do miocárdio.

No nosso estudo, o subgrupo de doentes com *follow-up* e atingimento de uma só artéria (18 doentes) apresentou uma taxa global de enfarte do miocárdio de 16,7% (3 doentes), com mortalidade de 11,1% (2 doentes). Para cada um dos subgrupos definidos, as taxas de mortalidade e enfarte do miocárdio, foram respectivamente de 11,1% (2 doentes) e 11,1% (2 doentes) para o grupo 1, e de 0% e 5,6% (1 doente) para o grupo 2.

Relativamente à doença multivaso, a informação é ainda de mais difícil sistematização, uma vez que existem indicações clínicas mais precisas relativas à utilização de cada uma das opções terapêuticas.

É assumido e foi durante um longo período de tempo incontestável que um doente com atingimento arterial de três vasos e compromisso marcado da função ventricular esquerda era candidato a cirurgia de revascularização miocárdica ⁷⁶, que o envolvimento multiarterial com atingimento da artéria descendente anterior apresenta pior prognóstico quando tratado apenas com terapêutica farmacológica, e que até à utilização amplamente difundida dos *stents* intracoronários a doença multivaso era mais adequadamente tratada por cirurgia do que por angioplastia ou por tratamento médico ⁷⁸. A evolução tecnológica e farmacológica estão a fazer rever estes conceitos, e os resultados dos ensaios clínicos em curso envolvendo a angioplastia poderão permitir redefinir estratégias.

No nosso estudo, 78,7% dos doentes do grupo 1, e 83,3% dos do grupo 2 apresentavam doença multivaso, e apesar de se ter realizado revascularização completa em 44% no grupo 1, e em 30% no grupo 2, a taxa de mortalidade e de enfarte foi nesse grupo de doença multivaso de apenas 1,3% (1/75 doentes) e 2,67% (2/75 doentes) no grupo 1, e de 0% e 2,67% (2/75 doentes) no grupo 2, respectivamente.

Dos doentes que foram seguidos no *follow-up*, 39 tinham sido submetidos a revascularização completa, e 63 a revascularização incompleta. Dos que beneficiaram de revascularização completa, 14 tiveram MACE (13,7%), e 25 (24,5%) não. Dos que foram revascularizados de forma incompleta, 25 (24,5%) teve MACE, e 38 (37,3%) não ($p=NS$). As taxas de MACE para os grupos 1 e 2 que tiveram revascularização completa, foram respectivamente de 11,7% e 2,0%. Em relação à amostra global, a taxa de MACE foi semelhante nos doentes com ou sem revascularização completa, e o reduzido número de casos não permitiu avaliar se existia diferença estatisticamente significativa em relação aos dois grupos em estudo, neste subgrupo de doentes.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

As principais limitações do estudo prendem-se com o facto de ser retrospectivo e de avaliar condições com expressão pouco frequente relativamente ao universo dos doentes tratados por angioplastia coronária. Além disso, a circunstância de não ter havido grupo controlo tratado por angioplastia convencional por balão ou sujeito apenas a tratamento farmacológico, desvaloriza provavelmente os resultados obtidos com a implantação de *stents*.

A grande percentagem de *stents* implantados do tipo *coil* pode também ter interferido nos resultados relativos à taxa de reestenose.

A falta de avaliação angiográfica sistemática e a larga janela temporal em que foi realizado o *follow-up*, podem ter determinado valores relativos à taxa de reestenose que se afastam da efectivamente verificada, podendo confundir a evolução da doença coronária com o reaparecimento das condições que determinaram a realização do procedimento em avaliação.

Condições de carácter económico ligados ao financiamento dos procedimentos invasivos determinou no período a que se refere o estudo uma limitação à utilização dos inibidores da GP IIb/IIIa, que como verificamos não foi utilizado em nenhum doente. Se existisse número suficiente, um grupo tratado por angioplastia convencional associada à utilização de inibidores da GP IIb/IIIa poderia ter sido um grupo controlo adequado.

CONCLUSÕES

Podemos concluir dos resultados deste estudo que a implantação de *stents* em lesões longas de doentes com angina instável se associa a elevada taxa de sucesso imediato e a baixa incidência de complicações; que a abordagem radial e femoral, utilizando predominantemente cateteres de baixo calibre, medidas de hemostase eficazes e protocolos hipocoagulantes pouco agressivos, se associam a baixa incidência de complicações locais; e que a aspirina e a ticlopidina associadas à implantação de *stents* não guiada por ultra-sons, mas utilizando a técnica de sobredilatação, determina uma baixa incidência de trombose aguda ou subaguda.

Os excelentes resultados imediatos e a elevada percentagem de doentes vivos e livres de enfarte durante o *follow-up*, favorecem esta atitude como opção terapêutica segura e eficaz no imediato para um rápido controlo sintomático. No entanto, a elevada frequência de eventos cardíacos *major*, a diminuição da sobrevida livre de sintomas e a necessidade de novos gestos de revascularização, determinados pela elevada taxa de reestenose, e ilustrados por alta incidência de revascularização da lesão alvo, condiciona a sua eficácia e limita-o como método de eleição para o tratamento deste complexo grupo de doentes.

Podemos também concluir que a introdução do factor calibre arterial inferior a três milímetros não interferiu de forma significativa sobre os resultados, embora se tenha verificado maior taxa de revascularização da lesão alvo neste subgrupo de doentes.

Parece pois que esta estratégia não será provavelmente a mais adequada ao tratamento deste complexo grupo de doentes, mas é uma opção possível.

Torna-se por tudo isto evidente a necessidade de estudos randomizados que, estudando de forma sistematizada as condições anatómicas, avaliem estratégias diversas, que permitam identificar quais as melhores opções terapêuticas para os diversos subgrupos de doentes.

Até existir essa informação, provavelmente continuaremos a tratar algumas das lesões longas de vasos de pequeno calibre em doentes com angina instável, com a implantação de *stents* coronários.

REFERÊNCIAS

- 1 Gruentzig A, Turima M, Schneider J. Experimental percutaneous dilatation of coronary artery stenosis. *Circulation* 1976;54:81 abstract
- 2 Windecker S, Maier-Rudolph W, Bonzel T, Heydrickx G, Lablanche JM, Morice MC, Mühlberger V, Newhaus KL, Piscione F, van den Brand M, Wijns W, Meier B, on behalf of the working group Coronary *Circulation* of the European Society of Cardiology. Interventional Cardiology in Europe 1995. *Eur Heart J* 1999;20:484-495
- 3 de Feyter PJ, Keane D, Deckers JW, de Jaegere P. Medium-and long-term outcome after coronary balloon angioplasty. *Progr Cardiovasc Dis* 1994;36:385-396
- 4 Meyer J, Böcker B, Erbel R, Bardos P, Messmer BJ, Effert S. Treatment of unstable angina with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1980;62 III-160
- 5 Williams DO, Riley RS, Singh AK, et al: Evaluation of the role of coronary angioplasty in patients with unstable angina pectoris. *Am Heart J* 1981;102:1-9
- 6 Rupprecht HJ, Brennecke R, Kottmeyer M, Bernhard G, Erbel R, Pop T, Meyer J. Short-and long-term outcome after PTCA in patients with stable and unstable angina. *Eur Heart J* 1990;11:964-973
- 7 Halon DA, Flugelman MY, Merdler A, Rennert H, Shahla J, Lewis BS. Long-term (10-year) outcome in patients with unstable angina pectoris treated by coronary balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1603-1609
- 8 Feyter PJ, Serruys PW. Percutaneous transluminal coronary angioplasty for unstable angina. In TOPOL EJ ed. *Textbook of Interventional Cardiology* vol I, second edition, W B Saunders; 1994:274-291
- 9 de Feyter PJ, Suryapranata H, Serruys PW, Beatt K, van Domburg R, van den Brand M, Tijssen JJ, Azar AJ, Hugenholtz PG. Coronary angioplasty for unstable angina: immediate and late results in 200 consecutive patients with identification of risk factors for unfavorable early and late outcome. *J Am Coll Cardiol* 1988;2:324-333
- 10 Detre KM, Holmes Jr DR, Holubkov R, Cowley MJ, Bourassa MG, Faxon DP, Dorros GR, Bentivoglio LG, Kent KM, Myler RK, and coinvestigators of the National Heart, Lung and Blood Institute's Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. Incidence and consequences of periprocedural occlusion. The 1985-1986 National Heart, Lung and Blood Institute. Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1990;82:739-750
- 11 The CAPTURE Investigators: randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina. *Lancet* 1997;349:1429-1435
- 12 Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Kappenberg L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:701-706

-
- 13 Roubin GS, Cannon AD, Agrawal SK, Macander PJ, Dean LS, Baxley WA, Breland J. Intracoronary *stenting* for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1992;85:916-927
- 14 Haude M, erbel R, Straub U, et al. results of intracoronary *stents* for management of coronary dissection after balloon angioplasty. *Am J Cardiol* 1991;67:691-696
- 15 Herrman HC, Buchbinder M, Clemen MW, et al.: Emergent use of balloon-expandable coronary artery *stenting* for failed PTCA. *Circulation* 1992;86:812-819
- 16 Reifart N, Langer A, Storger H, et al: Strecker *stent* as a bailout device following percutaneous coronary angioplasty. *J Intervent Cardiol* 1992;5:79-83
- 17 Vrolix M, van der Krieken T, Piessens J. Victor *stent* for acute and threatened closure after coronary angioplasty: an update of the european registry. *Circulation* 1992;86:987A
- 18 Fischman DL, Leom MB Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond D, Teirstein PS, Fish RD, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shakhovich A, Hirshfeld J, Bailey S, Ellis S, Rake R, and Goldberg S, for the *Stent Restenosis Study (STRESS)* Investigators. A randomized comparison of coronary-*stent* placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:496-501
- 19 Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, van den Heuvel P, Delcan J, Morel MA, for the BENESTENT Study Group. A comparison of balloon-expandable-*stent* implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:489-495
- 20 Ellis SG, Roubin GS, King III SB, Douglas JS, Weintraub WS, Thomas RG, Cox WR. Angiographic and clinical predictors of acute closure after native vessel coronary angioplasty. *Circulation* 1988;77:372-379
- 21 Reifart N, Vandormael M, Krajcar M, Göhring S, Preusler W, Schwartz F, Störger H, Hofmann M, Klöpper J, Müller S, Haase J. Randomized comparison of angioplasty of complex coronary lesions at a single center. Excimer Laser, Rotational Atherectomy, and Ballon Angioplasty Comparison (ERBAC) Study. *Circulation* 1997;96:91-98
- 22 Colombo A, Ferraro M, Itoh A, Martini G, Blengino S, Finci L. Results of coronary *stenting* for restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:830-836
- 23 de Jaegere P, Serruys PW., Bertrand M, et al: Victor *stent* implantation in patients with restenosis following balloon angioplasty of a native coronary artery. *Am J Cardiol* 1992;69:598-602
- 24 De Scheerder IK, Strauss BH, de Peyter PJ, et al.: *Stenting* of venous bypass grafts: a new treatment modality for patients who are poor candidates for reintervention. *Am Heart J* 1992;123:1046-1054
- 25 Leon MB, Wong SC, Pichard AD. Balloon-expandable *stent* implantation in saphenous vein grafts. In *Clinical use of the Palmaz-Schatz Intracoronary Stent*. Edited by Herrmann HC, Hirshfeld JW, Mount Kisco, NY: Futura Publishing Company Inc., 1993:111-121
- 26 Bilodeau L, Iyer S, Cannon AD, et al: Flexible coil *stent* (Cook Inc.) in saphenous vein grafts: clinical and angiographic follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:264A
- 27 Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, et al. *Stenting* in chronic coronary occlusion (SICCO): A randomized, controlled trial of adding *stent* implantation after successful angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1444-51.

28 Bell MR, Berger PB, Bresnahan JF, Reeder GS, Bayley KR, Holmes DR. Initial and long term outcome of 354 patients after coronary balloon angioplasty of total coronary occlusions. *Circulation* 1992;85:1003-11.

29 Holmes DR, Vliestra RE, Reeder GS, Bresnahan JF, Smith HC, Bove AA, et al. Angioplasty in total artery occlusions. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:845-9.

30 Serruys PW, Umans V, Heyndrickx GR, Brand M, Feyter PJ, Wijns W, et al. Elective PTCA of totally occluded coronary arteries not associated with myocardial infarction: short-term and long-term results. *Eur Heart J* 1985;6:2-12.

31 Maarten J. Suttrop, E.Gijs Mast, H.W.Thijs Plokker, Johannes C. Kelder, Sjef M.P.G.Ernst, Egbert T.Bal. Primary coronary stenting after successful balloon angioplasty of chronic total occlusions: a single-center experience. *Am Heart J* 1998;135:318-322

32 Schatz RA, Baim DS, Leom M, Ellis SG, Goldberg S, Hirshfeld JW, Cleman MW, Cabin HS, Walker C, Stagg J, Buchbinder M, Teirstein PS, Topol EJ, Savage M, Perez JA, Curry C, Whitworth H, Sousa JE, Tio F, Almagor Y, Ponder R, Penn IM, Leonard B, Levin SL, Fish D, Palmaz JC. Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent: initial results of a multicenter study. *Circulation* 1991;83:148-161

33 Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, Gaglione A, Goldberg SL, Tobis JM. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;91:1676-1688

34 Barragan P, Sainsous J, Silvestri M, Bouvier JL, Comet B, Siméoni JB, Villain P, Pietri P, Quatre JM, Bayet G. Étude pilote de l'efficacité de la ticlopidine dans la perméabilité précoce des endoprothèses coronaires. *Arch Mal Coeur* 1994;87:1431-1437

35 Karrison GJ, Morice M-C, Benveniste E, Bunouf P, Aubry P, Cattani S, Chevalier B, Commeau P, Cribier A, Eiferman C, Grollier G, Guerin Y, Henry M, Lefevre T, Livarek B, Louvard Y, Marco J, Macowski S, Monassier JP, Pernes JM, Rioux P, Spaulding C, Zemour G. Intracoronary stent implantation without ultrasound guidance and with replacement of conventional anticoagulation by antiplatelet therapy. 30-day clinical outcome of the French Multicenter Registry. *Circulation* 1996;94:1519-1527

36 Kornowski R, Mehran R, Hong MK, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Mintz GS, Waksman R, Laird JR, Lansky AJ, Bucher TA, Popma JJ, Leon MB. Procedural results and late clinical outcomes after placement of three or more stents in single coronary lesions. *Circulation* 1998;97:1355-1361

37 Rozenman Y, Mereuta A, Mosseri M, et al. Initial experience with long coronary stents: The changing practice of coronary angioplasty. *Am Heart J* 1997;134:355-361

38 Breton ML, Leclercq C, Commeau P, et al.: Clinical and angiographic results of stenting for long coronary lesions. *Circulation* 1998;98 (suppl I):I-285 abstract

39 Kobayashi N, De Gregorio J, Kobayashi Y, Reimers B, Colombo A. Effect of varying stent length on outcome in the treatment of long lesions with subanalysis of small and large reference vessels. *Circulation* 1998;98 (suppl I):I-285 abstract

40 Rankin M, Lohavanichbutr K, Carere RG, et al.: Low rate of repeat revascularization despite stenting long segments. *Circulation* 1998;98 (suppl I):I-285 abstract

41 Carrie D, Elbaz M, Moural S, et al.: Immediate and mid-term following single long coronary stent implantation. *Circulation* 1998;98 (suppl I):I-284 abstract

42 Liu MW, Luo JF, Dean LS, et al.: A long-term follow-up study of coronary reconstruction with multiple stents. *Am Heart J* 1999;137:292-297

-
- 43 George BS, Voorhees WD III, Roubin GS, et al. Multicenter investigation of coronary *stenting* to treat acute or threatened closure after percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinical and angiographic outcome. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:135-142
- 44 Roubin GS, Cannon AD, Agrawal SK, Macander PJ, Dean LS, Baxley WA, Breland J. Intracoronary *stenting* for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty *Circulation* 1992;85:916-927
- 45 Marco J, Fajadet J, Doucet S, Bar O, Jordan C, Carvalho H, Robert G, Cassagneau B. Palmaz-Schatz coronary *stenting*: Predictors of sub-acute thrombosis and restenosis in a single center series. *Interv Cardiol Monit* 1994;5:5-13
- 46 Keane D, Azar AJ, de Jaegere P, Rutsch W, Bruyne B, Legrand V, Kiemeneij F, de Feyter P, van de Heuvel P, Ozaki Y, Morel M-A, Serruys PW, on behalf of the BENESTENT Investigators. Clinical and angiographic outcome of elective *stent* implantation in small coronary vessels: an analysis of the BENESTENT trial. *Semin Intervent Cardiol* 1996;1:255-262
- 47 Savage M, Fischman DL, Rake R, Leom MB, Schatz R, Penn I, Nabuyoshi M, Moses J, Hirshfeld J, Heuser R, Baim D, Cleman M, Brinker J, Gebhardt S, Goldberg S, for the STRESS Investigators. Efficacy of coronary *stenting* versus balloon angioplasty in small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:307-311
- 48 Braunwald E.: Unstable angina. A classification. *Circulation*. 1989;80:410-413
- 49 Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, et al.: ACC/AHA Task Force Report. -Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:529-545
- 50 Carvalho H, Jordan C, Fajadet J, Cassagneau C, Robert G, Laurent JP, Siboni Y, Marco J. Percutaneous transradial coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1995; (suppl A):301A [abst]
- 51 Black A, Cortina R, Fajadet J, Aoun A, Lucas G, Marco J. Current status of trans-radial angioplasty: results of 5354 consecutive cases. *Tenth complex Coronary Angioplasty Course Book*. 1999; Marco J, Fajadet J editors: 161-167
- 52 Serruys PW, van Hou B, Bonier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C, Sousa E, van der Guissen W, Colombo A, Seabra-Gomes R, Kiemeneij F, Ruygrok P, Ormiston J, Emanuelsson H, Fajadet J, Haude M, Klugman S, Morel M-A, for the Benestent Study Group. Randomised comparison of implantation of heparin-coated *stents* with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998;352:673-681
- 53 Akiyama T, Moussa I, Reimers B, Ferraro M, Kobayashi Y, Blengino S, Di Francesco L, Finci L, Di Mario C, Colombo A. Angiographic and clinical outcome following coronary stenting of small vessels. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1610-1618
- 54 Raizner AE, Hust RG, et al. Transluminal coronary angioplasty in the elderly. *Am J Cardiol* 1986;57:29-32
- 55 Kelsey SF, Miller MP, et al. Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients greater than or equal to 65 years of age (from the 1985-1986 National Heart, Lung, and Blood Institute's Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry) *Am J Cardiol* 1990;66:1033-1038
- 56 Lindsay J Jr, Reddy VM, et al. Morbidity and mortality rates in elderly patients undergoing percutaneous coronary transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1994;128:697-702
- 57 Voudris A, Antonellis J et al. Coronary angioplasty in the elderly: immediate and long term results. *Angiology* 1993;44:933-937

- 58 Bentivoglio LG, Detre K, Yeh W, Williams DO, Kelsey SF, Faxon DP. Outcome of percutaneous coronary angioplasty in subsets of unstable angina pectoris. A report of the 1985-1986 National Heart, Lung and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1195-1206
- 59 Bentivoglio LG, Holubkov R, Kelsey SF, Holmes DR Jr, Sopko G, Cowley MJ, Myler RK. Short and long term outcome of percutaneous transluminal coronary angioplasty in unstable versus stable angina pectoris: a report of the 1985-1986 NHLBI PTCA Registry. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991;23:227-238
- 60 Albiero R, Marcisco F, Vagheti M, Reimers B, Finci L. The role of lesion length in restenosis after stenting. *Circulation* 1998;98 (suppl I):I-284 [abst]
- 61 De Gregorio J, Kobayashi Y, Albiero R, Kobayashi N, Di Mario C, Colombo A. Long term results of IVUS guided PTCA and spot stenting in long lesions and small vessels. *Circulation* 1998;98 (suppl I):I-90 [abst]
- 62 Carvalho H, Fajadet J, Jordan C, Cassagneau B, Robert G, Marco J. A lower rate of complications after Gianturco-Roubin coronary stenting using a new antiplatelet and anticoagulant protocol. *Circulation* 1994;90 (suppl I) I-125 [abst]
- 63 Jordan C, Carvalho H, Fajadet J, Cassagneau B, Robert G, Marco J. Reduction of subacute thrombosis rate after coronary stenting using a new anticoagulation protocol. *Circulation* 1994;90 (suppl I) I-125 [abst]
- 64 Carvalho H, Braga P, Sousa P, Romeira H, Araújo R, Aguiar J, Pimenta A. Implantação de stents de Palmaz-Schatz em 6F, sem hipocoagulação oral. *Rev Port Cardiol* 1997;16:185-188
- 65 Marco J, Carvalho H, Jordan C, Cassagneau B, Robert G, Fajadet J. Percutaneous transradial approach for coronary revascularization. *Circulation* 1994;90 (suppl I) I-434 [abst]
- 66 Fajadet J, Carvalho H, Jordan C, Cassagneau B, Robert G, Marco J. Early discharge after Palmaz-Schatz coronary stenting using the new percutaneous transradial approach without coumadin. *Circulation* 1994;90 (suppl I) I - 621 [abst]
- 67 Fajadet J, Jordan C, Carvalho H, Cassagneau B, Robert G, Laurent J-P, Siboni Y, Marco J. Percutaneous trans radial coronary stenting without coumadin can reduce vascular access complications and hospital stay. *J Am Coll Cardiol* 1995;(suppl A) 182 A [abst]
- 68 Jordan C, Carvalho H, Fajadet C, Casagneau B, Robert G, laurent J-P, Siboni Y, Marco J. Percutaneous trans radial coronary revascularization in elderly patients. *J Am Coll Cardiol* 1995;(suppl A) 301 A [abst]
- 69 Kiemeneij F, Laarman GJ. Transradial artery palmaz-schatz coronary stent implantation: results of a single center feasibility study. Communication presented at the Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 1994
- 70 Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emanuelsson H, Vrolix M, Missault L, Chierchia S, Casaccia M, Niccoli L, Oto A, white C, Webb-Peploe M, van Belle E, McFadden EP. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The Full Anticoagulation Versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) Study. *Circulation* 1998;98:1597-1603
- 71 Seabra Gomes R, Machado FP, Ribeiro VG, Faria H, Baptista J. Resultados iniciais do registo Multi-Link™ 2,5. *Rev Port Cardiol* 1999;18 (suppl II):II-45 [abst]
- 72 Kiemeneij F, Laarman GJ, Slagboom T, Stella P. Transradial palmaz-schatz coronary stenting on an outpatient basis: results of a prospective pilot study. *J Invas Cardiol* 1995;7:5A-11A
- 73 Morice MC, Dumas P, Voudris V, et al. The MUST Trial. In-hospital and clinical events at six months. Final results. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:95A (abstract)

74 Elezi S, Kastrati A, Neumann F-J, Hadamitzky M, Dirschinger J, Schömig A. Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement. *Circulation* 1998;98:1875-1880

75 Proudfit WJ, Brruschke AVG, MacMillan JP et al. Fifteen year survival study of patients with obstructive coronary artery disease. *Circulation* 1983;68:986-997

76 Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, et al: Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS): Cass Participating Investigators and Staff. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:1141-1154

77 Hlatky MA, Califf RM, Kong Y, et al. Natural history of patients with single vessel disease suitable for percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1983;52:225-229

78 The RITA trial Investigators. Coronary angioplasty versus coronary bypass surgery: the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet* 1993;341:573-580

RESUMO E CONCLUSÕES

RESUMO E CONCLUSÕES

A cardiopatia isquémica secundária à aterosclerose coronária é uma das entidades clínicas com maior prevalência, representando a principal causa de doença cardíaca nos países industrializados.

As suas formas de apresentação dependem do mecanismo fisiopatológico envolvido, da velocidade com que se processam as alterações que vão comprometer o fluxo coronário e das condições de circulação colateral presentes nessa altura.

A caracterização fisiopatológica associada à forma de apresentação clínica, permitiu que se definissem dois grandes grupos na doença cardíaca isquémica: a angina estável e os síndromes isquémicos agudos. Nestes, é a rotura da placa e os mecanismos trombóticos a ela associados que desempenham o papel principal no comprometimento do fluxo coronário, enquanto que na primeira é o carácter obstrutivo da placa que determina essa condição.

O reconhecimento da importância da rotura da placa aterosclerótica no desenvolvimento dos síndromes isquémicos agudos, permitiu que novos avanços tivessem sido concretizados na identificação das condições a ela associados, esclarecendo alguns dos mecanismos responsáveis pela sua origem, desenvolvimento e progressão.

A angina instável representa um dos síndromes isquémicos agudos que mais tardiamente ficou definido, estudado e classificado. Contemplando formas de apresentação diversa, tem como denominador comum o agravamento das manifestações isquémicas, e associa-se a um prognóstico imprevisível, mas frequentemente pouco favorável. A percepção da imprevisibilidade do síndrome, associado à elevada percentagem de doentes que desenvolve enfarte do miocárdio ou morte súbita, justificam que estes sejam acompanhados de perto e tratados em ambiente hospitalar diferenciado. Actualmente, cerca de metade dos doentes admitidos nas unidades de cuidados intensivos coronários apresentam angina instável.

A introdução da terapêutica antitrombótica mudou a história da evolução natural da angina instável, mas a manutenção de taxas elevadas de complicações cardíacas *major* associadas à terapêutica farmacológica isolada, comprometia o seu sucesso e justificava a procura de procedimentos alternativos mais eficazes.

As técnicas de revascularização miocárdica rapidamente se tornaram populares, conseguindo resultados, que pelo menos no imediato, se apresentavam francamente mais favoráveis do que os obtidos com a terapêutica farmacológica convencional.

A angioplastia coronária, identificada como um método seguro e eficaz no tratamento de doentes com angina estável, cedo evidenciou limitações no tratamento de doentes com angina instável, independentemente das características morfológicas das lesões coronárias.

A introdução de novas terapêuticas antitrombóticas, associadas à utilização de próteses intracoronárias, veio modificar o espectro sombrio da angioplastia na angina instável e permitir que se obtivessem resultados imediatos e a longo prazo que não se afastavam de forma significativa dos conseguidos no tratamento dos quadros estáveis.

Essa evolução viabilizou também o alargamento das indicações da intervenção percutânea a condições anatómicas adversas, anteriormente inabordáveis pela sua complexidade ou risco. Realizavam-se cada vez mais angioplastias em lesões complexas, em doentes com compromisso multi-arterial e síndromes clínicas instáveis.

O conhecimento que a implantação de stents diminuía a taxa de reestenose em artérias com lesões focais e diâmetro igual ou superior a 3.0 mm, levou a que a sua utilização fosse tentada também noutras condições anatómicas de elevada complexidade e potencial reestenótico, ultrapassado que estava o problema da trombose do *stent* que tão fortemente condicionou os resultados imediatos no início da utilização daquelas próteses intracoronárias.

A angioplastia de lesões longas e de vasos de pequeno calibre são duas dessas condições anatómicas para as quais não há ainda consenso relativamente à forma de abordagem mais eficaz. Perante a necessidade de revascularização miocárdica por angioplastia, extraordinariamente frequente em doentes com angina instável, desconhece-se a técnica que se associará a melhores resultados. Confunde-se a qualidade do resultado angiográfico imediato com a qualidade do resultado a médio e longo prazo, pelo que a opção de implantação de *stent* é frequentemente, menos uma exigência e mais uma opção. Ao mesmo tempo, sabe-se que a angioplastia convencional por balão nestes grupos de doentes se associa a maus resultados, pelo que a utilização de técnicas complementares que lhe melhorem a eficácia parece indiscutivelmente uma estratégia que faz sentido.

O objectivo do presente estudo foi o de avaliar a eficácia e segurança da implantação de *stents* em artérias coronárias de doentes com angina instável e lesões longas (< 25 mm), e comparar as taxas de sucesso primário, de eventos cardíacos major (MACE), de trombose aguda e subaguda, de sobrevida livre de eventos, de reestenose e de necessidade de revascularização da lesão alvo (TLR), em dois subgrupos de doentes: um com artérias de calibre igual ou superior a 3 mm, e outro com artérias de calibre inferior a 3 mm.

O trabalho resulta de um estudo retrospectivo de observação que incide sobre os doentes com angina instável e lesões longas, tratados por angioplastia com implantação de *stent* na *Clinique Pasteur* em Toulouse, entre Julho de 1995 e Julho de 1998.

Os 119 doentes estudados apresentavam angina instável, estenoses angiograficamente significativas (estenose de $\geq 50\%$ do diâmetro luminal) com comprimento ≥ 25 mm, em artérias coronárias nativas.

O conjunto total de doentes, constituído por 76,5% de indivíduos do sexo masculino, foi dividido em dois grupos de acordo com os diâmetros de referência proximais da artéria antes da intervenção: o grupo 1 incluiu 89 doentes (99 lesões) com diâmetros de referência de $\geq 3,0$ mm, e o grupo 2, 30 doentes (30 lesões) com diâmetros de referência $< 3,0$ mm.

Relativamente às características clínicas, não havia diferenças na distribuição por género, na idade média, na presença de diabetes melitus, hipertensão ou tabagismo, nos antecedentes de enfarte do miocárdio, GABG ou ACTP, nem na existência de história familiar de doença cardíaca isquémica. Observou-se apenas uma diferença estatisticamente significativa relativa à incidência de hipercolesterolemia, que foi observada em maior percentagem no grupo 2 (25,8% no grupo 1 vs 56,7% no grupo 2: $p=0,002$).

Cinquenta por cento dos doentes do grupo 2, e 41,6% dos do grupo 1 apresentavam idade superior a 70 anos, o que justifica que a idade média nos dois grupos se tenha aproximado dos 70 anos (67,8 no grupo 1, e 68,9 no grupo 2).

A forma de apresentação clínica, de acordo com a classificação de Braunwald, foi semelhante nos dois grupos; avaliando classe a classe verificou-se uma maior incidência de indivíduos da classe I no grupo 2, tendo essa diferença assumido significado estatístico ($p=0,04$).

Na altura da admissão hospitalar 66,3% dos doentes do grupo 1 estava medicado com aspirina, 22,5% com heparina não fraccionada ou com heparina de baixo peso molecular, e 27% com ticlopidina; no grupo 2, a percentagem de doentes a cumprir a mesma medicação era respectivamente de 73,3%, 16,7% e 20% ($p=NS$). Vinte e oito por cento dos doentes do grupo 1, e 23% dos do grupo 2 estavam medicadas com pelo menos dois fármacos com acção antianginosa na altura do seu internamento.

A percentagem de doença multivaso e a fracção de ejeção ventricular esquerda eram semelhantes nos dois grupos, assim como o comprimento médio das lesões tratadas, e a percentagem de estenose. Como é obvio existiu diferença significativa relativamente ao diâmetro médio de referência das artérias nos dois grupos.

Todas as lesões foram incluídas no tipo C da classificação da ACC/AHA por apresentarem comprimento superior a 20 mm e serem por isso consideradas difusas. Relativamente a critérios angiográficos de complexidade como calcificação, excentricidade, angulação acentuada, bifurcação ou imagem de trombo intracoronário, não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, mas a sua prevalência foi elevada em ambos (Calcificação moderada a severa: 41,4% e 36,7%; Excentricidade: 72,7% e 70,0%; Angulação $> 45^\circ$: 38,4% e 26,7%; Bifurcação: 45,5% e 60,0%; Imagem de trombo: 6,1% e 3,3%, respectivamente no grupo 1 e 2).

Trinta e sete por cento das lesões no grupo 1, e 56,7% no grupo 2 estavam localizadas na artéria descendente anterior; 52,5% no grupo 1 e 23,3% no grupo 2, na artéria coronária direita, e 10,2% o grupo 1, e 20% no grupo 2, na artéria circunflexa ($p=NS$).

A angioplastia foi realizada em 46,1% dos casos por via radial e em 53,9% por via femoral, no grupo 1, e em 46,7% e 53,3% respectivamente, no grupo 2 ($p=NS$). Na angioplastia por via radial utilizaram-se introdutores e cateteres guia 6F e 7F, e na via de abordagem femoral usaram-se cateteres guia 6F, 7F e 8F.

Na angioplastia da artéria descendente anterior por via radial, usaram-se como cateteres guia em 75% dos casos o *Extra back-up* (EBU), em 19% o *Amplatz* de coronária esquerda (AL), e em 6%, outros cateteres. Para a artéria circunflexa o EBU foi também o cateter mais utilizado (67%), seguido do AL (30%). Para a angioplastia da coronária direita utilizou-se o *Multipurpose* (MP) em 60% dos casos, o AL em 20%, e o *Judkins* de direita (JR) em 12%.

Por via femoral o *Judkins* de esquerda (JL) foi o cateter guia mais utilizado para a descendente anterior, o AL para a circunflexa, e o JR para a coronária direita.

Todas as lesões foram previamente dilatadas com balão, tendo 4 doentes no grupo 1 e nenhum doente no grupo 2, realizado aterectomia rotativa.

Os 142 *stents* implantados, 109 no grupo 1, e 33 no grupo 2, foram usados por resultado insatisfatório após dilatação com balão (36,4% no grupo 1, e 40% no grupo 2), ou por dissecação com compromisso mais ou menos marcado do fluxo coronário (63,6% no grupo 1, e 60% no grupo 2). Não foram implantados *stents* "de novo".

O número de *stents* por artéria foi de 1,1 nos dois grupos, o seu número por doente foi de 1,2 no grupo 1, e de 1,1 no grupo 2, e foram implantados *stents* múltiplos em 10,1%, e 10% dos doentes, respectivamente do grupo 1 e 2 ($p=NS$).

A média das pressões máximas de insuflação foi de $16,15 \pm 3,36$ atmosferas no grupo 1, e de $14,67 \pm 3,18$ atmosferas no grupo 2 ($p=0,034$). No grupo 1, em apenas 12,2% das lesões não foi realizada insuflação com pressão igual ou superior a 14 atmosferas, enquanto que essa percentagem no grupo 2 foi de 30%.

Efectuou-se angioplastia multivaso em 34,8% e 50% dos doentes dos grupos 1 e 2, respectivamente

Dos 48 doentes do grupo 1, e dos 16 do grupo 2 que foram submetidos a angioplastia por via femoral, 52,1% e 50,0%, respectivamente, foram sujeitos a encerramento arterial percutâneo, com utilização dos sistemas Perclose® e Angio-Seal®.

Foram tratadas 129 lesões, tendo-se realizado revascularização anatómica completa a 43,8% dos doentes do grupo 1, e a 30% dos doentes do grupo 2 ($p = NS$). O comprimento médio em milímetros das lesões tratadas no grupo 1 foi de $30,09 \pm 5,22$, e o das lesões tratadas no grupo 2 de $32,00 \pm 7,26$ ($p=NS$); o comprimento médio em milímetros do segmento arterial coberto pelo *stent* no grupo 1 foi de $31,84 \pm 12,10$, e o do grupo 2 foi de $32,13 \pm 11,21$ ($p=NS$). A média do diâmetro do maior balão utilizado na angioplastia das lesões foi de $3,27 \pm 0,41$ mm no grupo 1, e de $2,80 \pm 0,28$ mm no grupo 2 ($p<0,001$). A percentagem de estenose após sobredilatação do *stent* com insuflação a alta pressão foi inferior a 0% relativamente ao diâmetro de referência, em ambos os grupos.

A média do diâmetro luminal máximo após implantação do *stent*, foi no grupo 1 de $3,47 \pm 0,45$ mm, e no grupo 2 de $2,81 \pm 0,15$ mm ($p<0,001$).

Todos os doentes do grupo 2 tiveram critérios de sucesso imediato após a implantação do ou dos *stents*, enquanto que no grupo 1, se registou um caso de insucesso.

Relativamente às complicações *major* na fase hospitalar, um doente no grupo 1 teve oclusão aguda, um doente do mesmo grupo desenvolveu enfarte com ondas Q, e um terceiro doente também do grupo 1 teve que realizar CABG de urgência. Não se observaram complicações desta natureza em nenhum dos doentes do grupo 2.

Surgiram complicações locais associadas ao local de punção em 4 doentes (4,5%) do grupo 1 (3 hematomas e um falso aneurisma), e em nenhum do grupo 2. Observaram-se complicações hemorrágicas em apenas um doente em cada grupo.

O tempo médio de internamento hospitalar foi de $4,3 \pm 2,8$ dias no grupo 1, e de $4,6 \pm 2,9$ dias no grupo 2 ($p=NS$). O tempo de internamento foi também semelhante se se considerar a via de abordagem. Para o total do grupo, o tempo médio de hospitalização para os doentes tratados por via radial foi de $4,35 \pm 2,9$ dias, e para os abordados por via femoral, de $4,36 \pm 2,65$ dias ($p=NS$). O tempo de internamento foi também semelhante nos dois grupos, para a mesma via de acesso.

O *follow-up* clínico foi realizado a 70 doentes (78,7%) do grupo 1, e a 23 (76,7%) do grupo 2 ($p=NS$), durante o tempo médio de $16,91 \pm 11,64$ e $18,61 \pm 3,17$ meses, respectivamente ($p=NS$). A avaliação destes doentes identificou que todos os do grupo 2, e 95,7% dos do grupo 1 estavam vivos, com taxas de sobrevida livre de enfarte do miocárdio de 92,9% e 87% para o grupo 1 e 2, respectivamente. Durante o *follow-up*, 42,9% dos doentes do grupo 1 e 43,5% do grupo 2, estavam assintomáticos, sem terem tido qualquer acidente isquémico ou necessidade de um novo gesto de revascularização miocárdica. No grupo 1, três doentes (4,3%) faleceram, dois dos quais de causa cardíaca, quatro (5,7%) tiveram enfarte do miocárdio, 26 (37,1%) foram submetidos a nova angioplastia, da lesão alvo ou outra, e 2 (2,9%) realizaram cirurgia de revascularização miocárdica. No grupo 2, nenhum doente faleceu, 3 (13%) tiveram enfarte do miocárdio, 8 (34,8%) tiveram que realizar nova angioplastia, e 3 (11,1%) realizaram CABG. As taxas globais de eventos cardíacos *major* (MACE) foram respectivamente de 41,4% e 34,8% para os grupos 1 e 2 ($p=NS$). A taxa de trombose subaguda foi nula nos dois grupos.

Dos doentes avaliados no *follow-up*, 51,4% no grupo 1, e 47,8% no grupo 2 foram submetidos a controlo angiográfico ($p=NS$). Dos doentes angiografados, 77,8% no grupo 1 e 72,7% no grupo 2 apresentavam reestenose angiográfica ($p=NS$). Esta taxa de reestenose angiográfica faz prever uma taxa de reestenose clínica de 40% no grupo 1, e de 34,8% no grupo 2, ($p=NS$).

A taxa de revascularização da lesão alvo (TLR) foi de 32,9% no grupo 1, e de 34,8% no grupo 2 ($p=NS$).

Podemos concluir dos resultados deste estudo que a implantação de *stents* em lesões longas de doentes com angina instável se associa a elevada taxa de sucesso imediato e a baixa incidência de complicações durante a fase hospitalar; que a abordagem radial e femoral, utilizando predominantemente cateteres de baixo calibre, medidas de hemostase eficazes e protocolos hipocoagulantes pouco agressivos, se associa a baixa incidência de

complicações locais; e que a aspirina e a ticlopidina em associação com a implantação de *stents* não guiada por ultra-sons, mas utilizando a técnica de sobredilatação, determina uma baixa incidência de trombose aguda ou subaguda.

Concluimos também que a baixa taxa de complicações *major*, a pequena incidência de complicações vasculares, a percentagem elevada de doentes dilatados por via radial, e a percentagem significativa daqueles a que foi realizado encerramento vascular percutâneo, permite tempos médios de internamento hospitalar diminutos, com provável contenção dos custos associados ao procedimento.

Os excelentes resultados imediatos e a elevada percentagem de doentes vivos e livres de enfarte durante o *follow-up*, favorecem esta atitude como opção terapêutica segura e eficaz no imediato, para um rápido controlo sintomático. No entanto, a elevada frequência de eventos cardíacos *major*, a diminuição da sobrevida livre de sintomas e a necessidade de novos gestos de revascularização, determinados pela elevada taxa de reestenose, e ilustrados por alta incidência de revascularização da lesão alvo, condiciona a sua eficácia e limita-o como método de eleição para o tratamento deste complexo grupo de doentes.

Podemos também concluir que a introdução do factor calibre arterial inferior a três milímetros não interferiu de forma significativa sobre os resultados, embora se tenha verificado maior taxa de revascularização da lesão alvo neste subgrupo de doentes.

Parece pois que esta estratégia não será provavelmente a mais adequada ao tratamento deste complexo grupo de doentes, mas é uma opção possível.

Torna-se por tudo isto evidente a necessidade de estudos randomizados que, avaliando de forma sistematizada as condições anatómicas, avaliem estratégias diversas, que permitam identificar quais as melhores opções terapêuticas para os diversos subgrupos de doentes.

Até existir essa informação, provavelmente continuaremos a tratar algumas das lesões longas de vasos de pequeno calibre em doentes com angina instável, com a implantação de *stents* coronários.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

SUMMARY AND CONCLUSIONS

Ischemic heart disease secondary to coronary arteriosclerosis, is one of the most prevailing clinical occurrences, representing the most frequent cause of heart disease in industrialised countries.

Its manifestations depend on the pathophysiological mechanism involved, the rate at which the changes that will jeopardise the coronary flow will occur, and the conditions of collateral circulation at that time.

The pathophysiological characterisation associated with the clinical presentation, allowed the definition of two main groups in ischemic heart disease: the stable angina pectoris and the acute ischemic syndromes. While in the latter, the most important cause of coronary flow obstruction is the plaque rupture and the thrombotic mechanisms, in the former group it is the obstructive feature of the plaque that determines such a condition.

The acknowledgement of the importance of the arteriosclerotic plaque rupture in the development of acute ischemic syndromes, allowed new progresses to be made as to the identification of the conditions associated with it and of some of the mechanisms responsible for its onset, development and evolution.

The unstable angina pectoris represents one of the last acute ischemic syndromes to be defined, studied and classified. Although it can appear under several different forms, these have a common denominator: the increasingly severe ischemic manifestations. Furthermore it is associated with an unpredictable prognosis which, in most cases, is hardly favourable. The perception of the syndrome as unpredictable together with the high rate of patients developing myocardial infarction or even dying, justify a close follow-up treatment of these patients in differentiated hospital facilities. Currently, about half the patients admitted in coronary intensive care units suffer from unstable angina pectoris.

The introduction of the antithrombotic therapy changed the history of the natural evolution of unstable angina, but the upkeep of high rates of major cardiac complications associated with the isolated pharmacological therapies, jeopardised its success and justified the search for alternative and more efficient procedures.

Myocardial revascularization techniques soon became popular, considering the highly favourable results, at least in an immediate aftermath,

and when compared to those achieved by following the conventional pharmacological therapies.

Coronary angioplasty, identified as a safe and efficient method in treating patients with stable angina pectoris, soon evidenced some limitations when treating patients with unstable angina, regardless the morphological characteristics of the coronary lesions.

The introduction of new antithrombotic therapies associated with the use of intracoronary prosthesis changed the gloomy spectrum of angioplasty in unstable angina pectoris, allowing immediate and long-term results that were not very different from those achieved when treating stable situations.

That evolution also made it feasible to extend the indications of percutaneous intervention in adverse anatomical conditions, formerly unapproachable due to its complexity or risk. More and more angioplasties were carried out in complex lesions, in patients with multiple artery obstruction and unstable clinical syndromes.

The knowledge of the fact that *stent* implantation reduced the rate of restenosis in arteries with focal lesions and a 3.0 mm wide diameter or larger, caused its use to be tried also in other anatomical conditions highly complex or with a potential for restenosis, since the problem of *stent* thrombosis, which had influenced so strongly the immediate results when those intracoronary prosthesis were first used, was now overcome.

Angioplasty of long lesions and of small blood vessels are two of those anatomical conditions about which there is still no consensus as to the most efficient form of approach. Considering the need for myocardial revascularization using angioplasty, extremely frequent in patients with unstable angina pectoris, we ignore which technique delivers the best results. The quality of the immediate and mid and long-term angiographic results are often misread. Thus *stent* implantation is frequently more of an option than an absolute requirement. Furthermore, we know that conventional balloon angioplasty, in these groups of patients, is associated with bad results. The use of complementary techniques directed at improving its efficiency appears to be, unquestionably, a strategy that does make sense.

The goal of this study was to evaluate the efficiency and safety of *stent* implantation in coronary arteries of patients with unstable angina pectoris and long lesions (< 25mm), and to compare the primary success rates, the major cardiac events (MACE), the acute and sub-acute thrombosis, the survival rate free from events, the restenosis and the need for target lesion revascularization (TLR) in two sub-groups of patients: one with 3 mm diameter arteries or larger, and the other with arteries smaller than 3 mm.

This work results from a retrospective observation study focused on patients with unstable angina pectoris and long lesions, treated by angioplasty with *stent* implantation at the *Clinique Pasteur* in Toulouse, between July 1995 and July 1998.

The 119 patients under observation evidenced unstable angina pectoris, angiographically significant stenosis (stenosis in $\geq 50\%$ of the luminal diameter) ≥ 25 mm long in native coronary arteries.

The whole group of patients, consisting of 76.5% males, was divided into two subgroups according to the proximal reference diameters of the artery before the procedure: Group 1 included 89 patients (99 lesions) with reference

diameters $\geq 3.0\text{mm}$ and Group 2, included 30 patients (30 lesions) with reference diameters $< 3.0\text{mm}$.

As for the clinical characteristics, there was no difference in the distribution by sex, mean age, presence of diabetes mellitus, hypertension or smoking habits, prior myocardial infarctions, GABG or ACTP or the existence of a family history of ischemic heart disease. Only a difference statistically significant was registered as regards the incidence of hypercholesterolemia, which was higher in Group 2 (25.8% in Group 1 vs 56.7% in Group 2: $p=0.002$).

Fifty per cent of the patients in Group 2 and 41.6% in Group 1 were over 70 years old, causing the mean age of both groups to be close to 70 years (67.8 in Group 1 and 68.9 in Group 2).

The clinical manifestation, according to Braunwald's classification, was similar in both groups; by evaluating every class we observed a greater incidence of class I individuals in Group 2, which constituted a statistically significant difference ($p=0.04$).

At hospital admittance, 66.3% of the patients in Group 1 were medicated with aspirin, 22.5% with heparin or low molecular weight heparin, and 27% with ticlopidin; in Group 2, the rate of patients receiving the same medication was 73.3%, 16.7% and 20% respectively ($p=\text{NS}$). Twenty eight per cent of the patients in Group 1 and 23% of those in Group 2 were having at least two anti-anginal drugs.

The rate of multiple blood vessel disease and the left ventricular ejection fraction were similar in both groups, as well as the mean length of the treated lesions and the stenosis rate. Naturally, an important difference was observed as regards the mean reference diameter of the arteries in both groups.

All the lesions were rated as type C according to the ACC/AHA clasification, as they were longer than 20mm, and thus considered as diffuse. With regards to angiographic complexity criteria, such as calcification, eccentricity, evident angulation, bifurcation or intracoronary thrombus image, we did not find any statistically significant difference between the two groups but its prevalence was high in both groups (Moderate to severe calcification: 41.4% and 36.7%; Eccentricity: 72.7% and 70.0%; Angulation $> 45^\circ$: 38.4% and 26.7%; Bifurcation: 45.5% and 60.0%; Thrombus image: 6.1% and 3.3%, in Group 1 and 2 respectively).

Thirty-seven per cent of the lesions in Group 1 and 56.7% in Group 2 were located in the left anterior descending artery; 52.5% in Group 1 and 23.3% in Group 2, in the right coronary artery; and 10.2% in Group 1 and 20% in Group 2 in the circumflex ($p=\text{NS}$).

In 46.1% of the cases, angioplasty had been carried out by radial approach and in 53.9% by femoral approach, in Group 1, and in 46.7% and 53.3% respectively, in Group 2 ($p=\text{NS}$).

In the left anterior descending artery (LAD) angioplasty by radial approach, the *Extra back-up* (EBU) was used in 75% of the cases, the left coronary *Amplatz* (AL) in 19%, and other catheters in 6%. For the circumflex artery (CX), the EBU was the most frequently used catheter (67%), followed by the AL (30%). For the right coronary artery (RCA) angioplasty, the *Multipurpose* (MP) was used in 60% of the cases, the AL in 20%, and the *Judkins* right (JR) in 12%.

In the femoral approach, the Judkins left (JL) was the most used guiding catheter for the LAD, the AL for the CX artery and the JR for the RCA.

All the lesions were previously dilated, and 4 patients in Group 1 and none in Group 2 underwent rotational atherectomy.

The 142 implanted *stents*, 109 in Group 1 and 33 in Group 2, were used, following unsatisfactory results after balloon angioplasty (36.4% in Group 1 and 40% in Group 2), or dissection with a more or less severe obstruction to the coronary flow (63.6% in Group 1 and 60% in Group 2). No "de novo" *stents* were implanted.

The number of *stents* per artery was 1.1 in both groups, 1.2 per patient in Group 1 and 1.1 in Group 2. Multiple *stents* were implanted in 10.1% and 10% of the patients, in Group 1 and 2 respectively ($p=NS$).

The mean maximum inflation pressure was 16.15 ± 3.36 atmospheres in Group 1 and 14.67 ± 3.18 atmospheres in Group 2 ($p=0.034$). In Group 1, only 12.2% of the lesions were not inflated at 14 atmospheres or above, while in Group 2 that percentage was 30%.

Thirty four point eight per cent and 50% of the patients in Groups 1 and 2, respectively, underwent multiple blood vessel angioplasty.

From the 48 patients in Group 1, and 16 in Group 2, who had undergone angioplasty by femoral approach, 52.1% and 50.0%, respectively, underwent percutaneous arterial closure using the Perclose® and Angio-Seal® systems.

One hundred twenty nine lesions were treated, and 43.8% of the patients in Group 1 and 30% of the patients in Group 2 ($p = NS$) underwent complete anatomical revascularization.

The mean length of the lesions treated was 30.09 ± 5.22 millimetres in Group 1, and 32.00 ± 7.26 in Group 2 ($p=NS$); the mean length of the arterial segment covered by the *stent* was 31.84 ± 12.10 in Group 1, and 32.13 ± 11.21 in Group 2 ($p=NS$). The mean diameter of the largest balloon used was 3.27 ± 0.41 mm in Group 1, and 2.80 ± 0.28 mm in Group 2 ($p<0.001$). The percentage of stenosis following *stent* deployment under high-pressure inflation was less than 0% as regards the reference diameter, in both groups.

The mean maximum luminal diameter after *stent* implantation, was 3.47 ± 0.45 mm in Group 1 and 2.81 ± 0.15 mm ($p<0.001$) in Group 2.

All patients in Group 2 had immediate success criteria following *stent* implantation, while in Group 1 one failure occurred.

As regards major complications during hospital stay, one patient in Group 1 experienced an acute occlusion, another patient of the same group developed a Q-wave myocardial infarction and a third one, also of Group 1, had to go to emergency CABG. None of the patients in Group 2 experienced similar complications.

Four patients (4.5%) in Group 1 (3 hematoma and a false aneurysm), and none in Group 2 had local complications associated with the puncture site. Only one patient in each group had hemorrhagic complications.

The mean hospital stay was 4.3 ± 2.8 days in Group 1, and 4.6 ± 2.9 days in Group 2 ($p=NS$); and it was also similar, considering the way of approach. For the whole group, the hospitalisation time for those patients treated by radial approach was 4.35 ± 2.9 days, and for those treated by femoral approach was 4.36 ± 2.65 days ($p=NS$).

Clinical follow-up was carried out in 70 patients (78.7%) in Group 1, and in 23 (76.7%) in Group 2 ($p=NS$), along an average period of time of 16.91 ± 11.64 and 18.61 ± 3.17 months, respectively ($p=NS$). At follow-up, all the

patients in Group 2, and 95.7% in Group 1 were alive, with survival rates free from myocardial infarction reaching 92.9% and 87% in Group 1 and 2, respectively. Forty two point nine per cent of the patients in Group 1 and 43.5% in Group 2, were asymptomatic, without having experienced any other ischemic incidents or having the need for a new myocardial revascularization procedure.

In Group 1, three patients (4.3%) died, two of them from a cardiac incident, four (5.7%) suffered myocardial infarction, 26 (37.1%) underwent another angioplasty of the target lesion or other, and 2 (2.9%) were submitted to myocardial revascularization by surgery. In Group 2, no patient died, 3 (13%) suffered myocardial infarction, 8 (34.8%) underwent another angioplasty, and 3 (11.1%) underwent CABG. The global rates of major cardiac events (MACE) were, respectively, 41.4% and 34.8% for Groups 1 and 2 ($p=NS$). The sub-acute thrombosis rate was null in both groups.

From the patients evaluated during follow-up, 51.4% in Group 1, and 47.8% in Group 2 underwent angiographic control ($p=NS$). Of those evaluated patients, 77.8% in Group 1 and 72.7% in Group 2 showed angiographic restenosis ($p=NS$). This angiographic restenosis rate anticipates a clinical restenosis rate of 40% in Group 1, and 34.8% in Group 2, ($p=NS$).

The revascularization rate of the target lesion (TLR) was 32.9% in Group 1, and 34.8% in Group 2 ($p=NS$).

According to the results of this study, we can conclude that *stent* implantation in patients with long lesions and unstable angina pectoris is associated with a high rate of immediate success and a low incidence of complications during hospital stay; that the radial and femoral approach, by primarily using low calibre catheters, efficient hemostatic measures and non-aggressive hypocoagulant protocols, are associated with a low incidence of local complications; and that aspirin and ticlopidine combined with *stent* implantation not guided by intravascular ultrasound but using the overdeployment technique, determines a low incidence of acute and sub-acute thrombosis.

We further conclude that the low rate of major complications, the low incidence of vascular complications, the high percentage of patients that underwent radial angioplasty, and the significant percentage of those undergoing percutaneous vascular closure, allows for minimal hospitalisation, with an eventual reduction of the inherent costs of this procedure.

The excellent immediate results and the high percentage of surviving patients free from infarction during follow-up, favour this attitude as a safe and efficient therapeutic option for symptom control. However, the high rate of major cardiac events, the reduction of the survival rate free from symptoms and the need for new revascularization procedures caused by the high rate of restenosis and illustrated by a high incidence of revascularization of the target lesion, restricts its efficiency and restrains its adoption as the best method of treating this complex group of patients.

Furthermore, we can conclude that the introduction of the condition arterial calibre less than 3 mm does not interfere in a meaningful way with the results, though a higher rate of revascularization of the target lesion in this subgroup of patients was observed.

Thus it seems that this is probably not the most appropriate strategy for the treatment of this complex group of patients. Even so, it remains a possible and safe option.

Considering all of the above, it is obvious that there is a need for randomised studies which, by systematically evaluating the anatomical conditions, will anticipate different strategies allowing a clear identification of the best therapy options applicable to the different situations and patient subgroups.

Until such information is available, we will probably continue using coronary *stent* implantation to treat some of the long lesions in small blood vessels in patients with unstable angina pectoris.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

La cardiopathologie ischémique secondaire à l'athérosclérose coronaire est l'une des entités cliniques les plus fréquentes représentant la principale cause de maladie cardiaque dans les pays industrialisés.

Ses formes de présentation dépendent du mécanisme physio-pathologique en cause, de la vitesse à laquelle se développent les altérations qui vont compromettre le flux coronaire et des conditions de circulation collatérale présentes à ce moment-là.

La caractérisation physio-pathologique associée à la forme de la présentation clinique a permis de définir deux grands groupes dans la maladie cardiaque ischémique: l'angor stable et les syndromes ischémiques aigus. Dans ces derniers, c'est la rupture de la plaque et les mécanismes thrombotiques qui y sont associés, qui exercent le rôle principal dans l'exercice ou non du flux coronaire; alors que dans la première, c'est le caractère obstructif de la plaque qui détermine cette condition.

Reconnaître l'importance de la rupture de la plaque athérosclérotique dans le développement des syndromes ischémiques aigus permet que de nouvelles avancées soient réalisées dans l'identification des conditions qui y sont associées, identifiant ainsi certains des mécanismes responsables de leur origine, développement et progression.

L'angine instable représente l'un des syndromes ischémiques aigus qui ait été le plus tardivement défini, étudié et classifié. Se présentant sous des formes diverses, celles-ci ont comme dénominateur commun l'aggravement des manifestations ischémiques auquel est associé un pronostic imprévisible mais fréquemment peu favorable. La perception de l'imprévisibilité du syndrome, associée au fort pourcentage de malades qui finissent par avoir un infarctus du myocarde ou la mort subite, justifient que ceux-ci soient suivis de près et traités en milieu hospitalier différencié. Actuellement, environ la moitié des malades admis dans les unités de soins intensifs coronaires présente une angine instable.

L'introduction de la thérapeutique antithrombotique changea l'histoire de l'évolution naturelle de l'angine instable, mais le maintien d'un taux élevé de complications cardiaques *major* associées à une thérapeutique pharmacologique isolée en compromettait la réussite et justifiait la recherche de procédés alternatifs plus efficaces.

Les techniques de revascularisation myocardique furent rapidement acceptées, permettant des résultats qui, du moins dans l'immédiat, se présentaient franchement plus favorables que ceux obtenus avec la thérapeutique pharmacologique conventionnelle.

L'angioplastie coronaire, identifiée comme une méthode sûre et efficace dans le traitement des malades ayant une angine stable, mit très vite en évidence des limitations dans le traitement des malades ayant une angine instable indépendamment des caractéristiques morphologiques des lésions coronaires.

L'introduction de nouvelles thérapeutiques antithrombotiques associées à l'utilisation de prothèses intracoronaires vint modifier le spectre obscur de l'angioplastie dans l'angine instable, et permit d'obtenir des résultats immédiats et à long terme qui ne s'éloignaient pas de façon significative de ceux obtenus dans le traitement des cadres stables.

Cette évolution rendit viable l'élargissement des indications de l'intervention percutanée à des conditions anatomiques adverses, auparavant inabordables de par leur complexité ou risque. De plus en plus d'angioplasties des lésions complexes étaient réalisées chez des malades exposés à des risques multiartériels et aux syndromes cliniques instables.

Savoir que la mise en place de *stents* diminuait le taux de resténose sur des artères aux lésions focales de calibre égal ou supérieur à 3mm fit que cette technique soit aussi tentée dans d'autres conditions anatomiques de forte complexité et potentiellement resténotiques; étant donné que le problème de la thrombose provoquée par le *stent* qui avait si fortement conditionné les résultats immédiats au début de l'utilisation de ces prothèses intracoronaires avait été dépassé.

L'angioplastie des lésions longues et des vaisseaux de petit calibre sont deux de ces conditions anatomiques pour lesquelles il n'y a pas encore de consensus quant à la forme d'abordage la plus efficace. Face à la nécessité de revascularisation myocardique par angioplastie, extraordinairement fréquente chez des malades à angine instable, on ne connaît pas la technique à laquelle seront associés de meilleurs résultats. On confond la qualité du résultat angiographique immédiat avec la qualité du résultat à moyen et à long terme ce qui fait que la mise en place de *stent* est le plus souvent, moins une exigence mais davantage une option. En même temps, l'on sait que l'angioplastie conventionnelle par ballon chez ces groupes de malades est associée à de mauvais résultats, de sorte que l'utilisation de techniques complémentaires qui en améliorent l'efficacité semble indiscutablement une stratégie à considérer.

L'objectif de cette étude a été d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la mise en place des *stents* sur des artères coronaires de malades ayant une angine instable et des lésions longues (> 25mm) et de comparer les taux de réussite primaire dans les phénomènes cardiaques *major* (MACE), de thrombose aigue et subaigue, de survie libre de risques, de resténose et de nécessité de revascularisation de la lésion cible (TLR) dans deux sous-groupes de malades : l'un avec des artères de calibre égal ou supérieur à 3mm, et l'autre avec des artères de calibre inférieur à 3mm.

Ce travail est le résultat d'une étude rétrospective d'observation qui incide sur des malades à angine instable et des lésions longues, traités par

angioplastie avec mise en place de *stent* à la clinique Pasteur à Toulouse, entre juillet 1995 et juillet 1998.

Les 119 malades étudiés présentaient une angine instable, des sténoses angiographiquement significatives (sténoses de $\geq 50\%$ de diamètre luminal) d'une longueur de $> 25\text{mm}$ sur des artères coronaires natives.

L'ensemble total des malades constitué par 76,5% d'individus du sexe masculin a été divisé en deux groupes d'après les diamètres de référence proximale de l'artère avant l'intervention: le groupe 1 incluait 89 malades (99 lésions) avec des diamètres de référence de $\geq 3,0\text{ mm}$ et le groupe 2, 30 malades (30 lésions) avec des diamètres de référence $< 3,0\text{mm}$.

Relativement aux caractéristiques cliniques, il n'y avait pas de différences, dans la distribution par genre; âge moyen, présence de diabète melitus, hypertension ou tabagisme, antécédents infractus du myocarde, CABG ou ACTP, ou existence de l'histoire familiale de maladie cardiaque ischémique. Nous avons seulement observé une différence statistiquement significative relative à l'incidence de l'hypercholestérolémie qui a été observée en plus grand pourcentage dans le groupe 2 (25,8% dans le groupe 1 contre 56,7% dans le groupe 2: $p = 0,002$).

Cinquante pour cent des malades du groupe 2 et 41,6% de ceux du groupe 1 étaient d'un âge supérieur à 70 ans ce qui justifie l'âge moyen des deux groupes; approximativement 70 ans (67,8 dans le groupe 1 et 68,9 dans le groupe 2).

La forme de présentation clinique, d'après la classification de Braunwald a été semblable dans les deux groupes: en évaluant classe par classe, on a constaté une plus grande incidence d'individus de la classe I dans le groupe 2. Cet écart faisant la différence dans les statistiques ($p=0,04$).

Au moment de leur admission à l'hôpital 66,3% des malades du groupe 1 étaient sous traitement à l'aspirine, 22,5% sous héparine non fractionnée ou sous héparine de faible poids moléculaire, et 27% sous ticlopidine; dans le groupe 2, le pourcentage de malades prenant les mêmes médicaments était respectivement de 73,3%, 16,7% et 20% ($p = \text{NS}$). Vingt- huit pour cent des malades du groupe 1 et 23% de ceux du groupe 2 prenaient au moins deux médicaments d'action anti-angineuse au moment de leur hospitalisation.

Le pourcentage de maladie multivasculaire et la fraction d'éjection ventriculaire gauche étaient semblables dans les deux groupes, ainsi que la longueur des lésions traitées et le pourcentage de sténose. Il est évident qu'il y a eu une différence significative quant au diamètre moyen de référence des artères dans les deux groupes.

Toutes les lésions ont été incluses dans le type C de la classification de l'ACC/AHA car elles mesuraient plus de 20mm raison pour laquelle elles étaient considérées diffuses. Relativement aux critères angiographiques de complexité tels que calcification, excentricité, angulation accentuée, nous n'avons pas trouvé de différences statistiquement significatives entre les deux groupes, mais leur taux était élevé dans les deux groupes (calcification modérée à sévère: 41,4% et 36,7% Excentricité: 72,7% et 70%; Angulation $> 45^\circ$: 38,4% et 26,7%; Bifurcation: 45,5% et 60,0%; Image de thrombus: 6,1% et 3,3%, respectivement dans le groupe 1 et 2).

Trente sept pour cent des lésions dans le groupe 1, et 56,7% dans le groupe 2 étaient localisées sur l'artère interventriculaire antérieure (IVA); 52,5% dans le groupe 1 et 23,3 % dans le groupe 2 sur l'artère coronaire droite

(CD), et 10,2% dans le groupe 1, et 20% dans le groupe 2, sur l'artère circonflexe (Cx) (p= NS).

L'angioplastie a été réalisée dans 46,1% des cas par voie radiale et dans 53,9% par voie fémorale, dans le groupe 1 et dans 46,7% et 53,3% respectivement, dans le groupe 2 (p=NS). Dans l'angioplastie par voie radiale, nous avons utilisé des introducteurs et des cathéters guide 6F et 7F et pour la voie d'abord fémorale, nous avons utilisé des cathéters-guide 6F, 7F et 8F.

Dans l'angioplastie de l'IVA par voie radiale, nous avons utilisé dans 75% des cas l'Extra back up (EBU), dans 19% l'Amplatz de coronaire gauche (AL), et dans 6% d'autres cathéters. Pour la Cx, l'EBU a aussi été le cathéter le plus utilisé (67%) suivi par l'AL (30%). Pour l'angioplastie de la CD nous avons utilisé le Multipurpose (MP) dans 60% des cas, l'AL dans 20% et le Judkins de droite (JR) dans 12%.

Par voie fémorale, le Judkins de gauche a été le cathéter-guide le plus utilisé pour l'IVA, l'Al pour la Cx et le JR pour la CD.

Toutes les lésions ont été au préalable dilatées au ballon, 4 malades dans le groupe 1 ayant fait une athérectomie rotative mais aucun malade dans le groupe 2.

Les 142 *stents* mis en place, 109 dans le groupe 1 et 33 dans le groupe 2, ont été utilisés à cause du résultat insatisfaisant après la dilatation au ballon (36,4% dans le groupe 1 et 40% dans le groupe 2), ou par dissection produisant un flux coronaire plus ou moins marqué (63,6% dans le groupe 1 et 60% dans le groupe 2). Des *stents* n'ont pas été mis en place "de novo".

Le nombre de *stents* par artère a été de 1,1 dans les deux groupes, leur nombre par malade de 1,2 dans le groupe 1 et de 1,1 dans le groupe 2 et des *stents* multiples ont été mis en place chez 10,1% et 10% des malades, respectivement du groupe 1 et 2 (p=NS).

La moyenne des pressions maximum d'insufflation a été de $16,15 \pm 3,36$ atmosphères dans le groupe 1, et de $14,67 \pm 3,18$ atmosphères dans le groupe 2 (p=0,034). Dans le groupe 1, dans seulement 12,2% des lésions il n'a pas été réalisé d'insufflation de pression égale ou supérieure à 14 atmosphères alors que ce pourcentage dans le groupe 2 a été de 30%.

On a procédé à une angioplastie multiarteriel chez 34,8% et 50% des malades des groupes 1 et 2 respectivement.

Des 48 malades du groupe 1 et des 16 du groupe 2 qui ont subi une angioplastie par voie fémorale, 52,1% et 50,0% respectivement ont été l'objet de fermeture artérielle percutanée de type Perclose ® et Angio-Seal ®.

Un nombre de 129 lésions a été traitée, une revascularisation anatomique complète ayant été effectuée chez 43,8% des malades du groupe 1 et chez 30% de ceux du groupe 2 (p= NS). La longueur moyenne en millimètres des lésions traitées dans le groupe 1 a été de $30,09 \pm 5,22$ et celle des lésions traitées dans le groupe 2 de $32,00 \pm 7,26$ (p=NS); la longueur moyenne en millimètres du segment artériel couvert par le *stent* dans le groupe 1 a été de $31,84 \pm 12,10$ et celui du groupe 2 de $32,13 \pm 11,21$ (p=NS). La moyenne du diamètre du plus grand ballon utilisé dans l'angioplastie des lésions a été de $3,27 \pm 0,41$ mm dans le groupe 1, et de $2,8 \pm 0,28$ mm dans le groupe 2 (p<0,001). Le pourcentage de sténose après la surdilatation du *stent* avec insufflation à haute pression a été inférieure à 0% relativement au diamètre de référence, dans les deux groupes.

La moyenne du diamètre luminal maximum après la mise en place du *stent* a été dans le groupe 1 de $3,47 \pm 0,45$ mm, et dans le groupe 2 de $2,81 \pm 0,15$ mm ($p < 0,001$).

Le succès a été immédiat après la mise en place du (ou des *stents*), chez tous les malades du groupe 2, alors que dans le groupe 1 nous avons eu un cas d'échec.

En ce qui concerne les complications *major* dans la phase d'hospitalisation, un malade du groupe 1 a fait une occlusion aigue, un malade du même groupe a eu un infarctus avec des ondes Q, et un troisième malade aussi du groupe 1 a dû subir un CABG d'urgence. Nous n'avons remarqué de complications de ce genre chez aucun des malades du groupe 2.

Il y a eu des complications locales associées à l'endroit de la ponction chez 4 malades (4,5%) du groupe 1 (3 hématomes et un faux anérysme), mais chez aucun de ceux du groupe 2. On a observé des complications hémorragiques chez un malade seulement dans chaque groupe.

La durée moyenne d'hospitalisation a été de $4,3 \pm 2,8$ jours pour le groupe 1 et de $4,6 \pm 2,9$ jours pour le groupe 2 ($p = \text{NS}$). La durée du séjour a aussi été semblable si l'on considère la voie d'abord. Pour le total du groupe, la durée moyenne d'hospitalisation pour les malades traités par voie radiale a été de $4,35 \pm 2,9$ jours et pour ceux traités par voie fémorale, de $4,36 \pm$ jours ($p = \text{NS}$). La durée du séjour a aussi été semblable dans les deux groupes, pour la même voie d'accès.

Le suivi clinique a été réalisé pour 70 malades (78,7%) du groupe 1, et pour 23 (76,7%) du groupe 2 ($p = \text{NS}$) pendant une durée moyenne de $16,91 \pm 11,64$ mois et $18,61 \pm 3,17$ mois respectivement. L'évaluation de ces malades a montré que tous ceux du groupe 2, et 95,7% de ceux du groupe 1 étaient vivants, avec un taux de survie libre d'infarctus du myocarde de 92,9% et 87% pour le groupe 1 et 2, respectivement. Durant le suivi, 42,9% des malades du groupe 1 et 43,5% de ceux du groupe 2 étaient asymptomatiques, sans avoir eu aucun accident ischémique ni la nécessité d'un nouveau geste de revascularisation myocardique.

Dans le groupe 1, trois malades (4,3%) sont décédés, dont deux d'entre eux pour cause cardiaque, quatre (5,7%) ont eu un infarctus du myocarde, 26 (37,1%) ont été soumis à une nouvelle angioplastie, de la lésion-cible ou autre, et 2 (2,9%) ont subi une chirurgie de revascularisation myocardique. Dans le groupe 2, aucun malade n'est décédé, 3 (13%) ont eu un infarctus du myocarde, 8 (34,8%) ont dû se soumettre à une nouvelle angioplastie, et 3 (11,1%) ont dû effectuer un CABG. Les taux globaux des phénomènes cardiaques *major* (MACE) ont été respectivement de 41,4% et de 34,8% pour les groupes 1 et 2 ($p = \text{NS}$). Le taux de thrombose subaigue a été nulle dans les deux groupes.

Des malades évalués pendant le suivi clinique, 51,4% dans le groupe 1, et 47,8% dans le groupe 2 ont été soumis à des contrôles angiographiques ($p = \text{NS}$). Ce taux de resténose angiographique fait prévoir un taux de resténose clinique de 40% dans le groupe 1 et de 34% dans le groupe 2 ($p = \text{NS}$).

Le taux de revascularisation de la lésion cible (TLR) a été de 32,9% dans le groupe 1, et de 34,8% dans le groupe 2 ($p = \text{NS}$).

Face aux résultats de cette étude, nous pouvons conclure que, la mise en place de *stents* sur des lésions longues de malades à angine instable est

associée un taux élevé de succès immédiat et une faible incidence de complications durant la phase d'hospitalisation; que à la voie d'abord radiale et fémorale, en utilisant de préférence et surtout des cathéters de bas calibre, des mesures d'hémostase efficaces et des préliminaires hypocoagulants peu agressifs, est associée une faible incidence de complications locales; et que l'aspirine et la ticlopidine associées à la mise en place de *stents* non guidée par ultra-sons, mais en utilisant la technique de surdilatation, détermine une faible incidence de thrombose aiguë ou subaiguë.

Nous en avons conclu également que le bas taux de complications *major*, la faible incidence de complications vasculaires, le pourcentage élevé de malades dilatés par voie radiale, et le pourcentage significatif de ceux à qui l'on a réalisé la fermeture vasculaire percutanée, permettent des durées moyennes d'hospitalisation plus réduites avec une probable contention des coûts associés à cette façon de procéder.

Les excellents résultats immédiats et le pourcentage élevé de patients vivants et libres d'infarctus pendant le suivi clinique, privilégie cette attitude en tant qu'option thérapeutique sûre et efficace dans l'immédiat pour un rapide contrôle symptomatique. Cependant, la grande fréquence de phénomènes cardiaques *major*, la diminution de la survie libre de symptômes et la nécessité de nouveaux gestes de revascularisation, déterminés par le taux élevé de resténose, et illustrés par une haute incidence de revascularisation de la lésion cible, en conditionnent l'efficacité et est limitée en tant que méthode d'élection pour le traitement de ce complexe groupe de malades.

Nous pouvons également conclure que l'introduction du facteur calibre artériel inférieur à trois millimètres n'a pas interféré de forme significative sur les résultats, bien que l'on ait constaté un taux plus élevé de revascularisation de la lésion cible chez ce sous- groupe de patients.

Il semblerait donc que cette stratégie, ne soit pas la plus adéquate pour le traitement de ce complexe groupe de malades, mais qu'elle soit une option possible.

Pour tout cela, la nécessité d'études randomisées qui tout en évaluant de forme systématisée les conditions anatomiques, évaluent des stratégies diverses qui permettent d'identifier quelles seraient les meilleures options thérapeutiques pour les divers sous-groupes de malades, devient évidente.

Tant que cette information n'existe pas, nous continuerons très certainement à traiter certaines des lésions longues des vaisseaux de petit calibre chez les malades à angine instable, avec la mise en place de *stents* coronaires.

ÍNDICE

PREÂMBULO	3
I. INTRODUÇÃO	6
II. ATEROSCLEROSE CORONÁRIA E ROTURA DA PLACA	8
DESENVOLVIMENTO DA ATEROSCLEROSE	9
Progressão da aterosclerose	11
Modelo de lesão vascular	12
Mecanismos de entrada dos lípidos para a placa	15
ROTURA DA PLACA CORONÁRIA	18
Factores intrínsecos da placa	18
Mecanismos precipitantes da rotura da placa	21
Morfologia da placa após rotura	22
ROTURA DA PLACA E SÍNDROMES ISQUÉMICAS AGUDAS	25
Factores desencadeantes sistémicos	26
Consequências clínicas	30
ANGIOGRAFIA CORONÁRIA E MORFOLOGIA DA PLACA	33
III. ANGINA INSTÁVEL	50
INTRODUÇÃO	51
DEFINIÇÃO	53
CLASSIFICAÇÃO	54
FISIOPATOLOGIA	57
APRESENTAÇÃO CLÍNICA	59
DIAGNÓSTICO E MARCADORES DE PROGNÓSTICO	61
Clínicos	61
Electrocardiográficos	63
Analíticos	65
ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO E ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA	71
TRATAMENTO MÉDICO GERAL	73
Terapêutica anti-isquémica	73
Terapêutica antitrombótica	74
TRATAMENTO CONSERVADOR versus TRATAMENTO INVASIVO	88
IV. ANGIOPLASTIA CORONÁRIA NA ANGINA INSTÁVEL	103
INTRODUÇÃO	104
DAS INCERTEZAS DO PASSADO ÀS ESPERANÇAS DO FUTURO	106
STENTS INTRACORONÁRIOS	117
TERAPÊUTICA ANTITROMBÓTICA	133
STENTS E NOVAS TERAPÊUTICAS ANTITROMBÓTICAS	140
V IMPLANTAÇÃO DE STENTS EM LESÕES LONGAS DE VASOS DE PEQUENO CALIBRE, EM DOENTES COM ANGINA INSTÁVEL	157
INTRODUÇÃO	158
MÉTODOS	163
RESULTADOS	171
DISCUSSÃO	185
LIMITAÇÕES DO ESTUDO	193
CONCLUSÕES	194
VI. RESUMO E CONCLUSÕES	201
VII. SUMMARY AND CONCLUSIONS	208
VIII. RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS	215