

ARTIGO ORIGINAL

Eventos cardiovasculares *major* após intervenção coronária percutânea com balão eluidor de fármaco: Resultados a um ano de um registo prospetivo multicêntrico

Rita Calé^{a,*}, Pedro Jerónimo Sousa^b, Ernesto Pereira^a, Pedro Araújo Gonçalves^b, Sílvia Vitorino^a, Hugo Vinhas^a, Luís Raposo^b, Cristina Martins^a, Henrique Mesquita Gabriel^b, Rui Campante Teles^b, Manuel Sousa Almeida^b, Hélder Pereira^a, Miguel Mendes^b

^a Unidade de Cardiologia de Intervenção, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

^b Unidade de Cardiologia de Intervenção, Hospital de Santa Cruz, Carnaxide, Portugal

Recebido a 8 de julho de 2012; aceite a 4 de setembro de 2012

Disponível na Internet a 17 de abril de 2013

PALAVRAS-CHAVE

Balão eluidor de fármaco;
Doença coronária dos pequenos vasos;
Reestenose intra-stent

Resumo

Introdução e objetivos: A intervenção coronária percutânea (ICP) com balão eluidor de fármaco (DEB) tem vindo a ser utilizada no tratamento da reestenose intra-stent (RIS) e na doença coronária de pequenos vasos. O objetivo foi avaliar a eficácia clínica desta estratégia num registo multicêntrico.

Métodos: Registo prospetivo de 2 centros com 156 doentes (dts) consecutivos incluídos, entre 2009 e 2010, submetidos a ICP com pelo menos um balão DEB. Definiu-se como *endpoint* primário a ocorrência combinada (MACE) de todas as causas de morte, EAM e revascularização da lesão alvo (TLR) a um ano de seguimento. Determinou-se os preditores independentes de prognóstico através da análise de regressão de *Cox*.

Resultados: Foram tratadas 184 lesões com 206 DEB. O sucesso do procedimento foi obtido em 98% (150 dts). A um ano de seguimento, a sobrevida livre de *endpoint* composto ocorreu em 134 dts e foi de 86% (morte em 6%, EAM em 6% e TLR em 5%). Os preditores independentes de MACE foram a ICP na artéria descendente anterior (HR 2,81, 95% IC 1,21-6,51, p=0,02) e história prévia de EAM (HR 3,46, 95% IC 1,35-8,84, p=0,01). O diâmetro ou comprimento do DEB e a RIS não foram preditores de eventos.

Conclusões: A ICP com DEB em dts do mundo real e neste cenário complexo de lesões é eficaz com baixa taxa de MACE a um ano de seguimento, incluindo TLR. Os resultados são igualmente bons se a intervenção é no contexto de RIS ou na doença coronária de novo.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: ritacale@hotmail.com (R. Calé).

KEYWORDS

Drug-eluting balloon;
Small coronary vessel
disease;
In-stent restenosis

One-year clinical outcomes of percutaneous treatment with drug-eluting balloons: Results from a multicenter registry

Abstract

Introduction and objectives: Percutaneous coronary intervention (PCI) with paclitaxel drug-eluting balloons (DEBs) is used mainly for treatment of in-stent restenosis (ISR) and small vessel disease. Our objective was to evaluate the clinical efficacy of this strategy in a multicenter registry.

Methods: Between 2009 and 2010 a prospective registry from two centers enrolled 156 consecutive patients undergoing PCI with at least one DEB. A primary composite endpoint of major adverse cardiac events (MACE) (all-cause death, myocardial infarction [MI] and target lesion revascularization [TLR]) was assessed at one-year follow-up. Stepwise Cox regression was used to determine independent predictors of outcome.

Results: DEBs (n=206) were used to treat 184 lesions. Procedural success was obtained in 98% of patients (n=150). At one-year follow-up, 86% (n=134) were free of the primary endpoint (6% death, 6% non-procedure related MI and 5% TLR). The independent predictors of MACE at one year were index PCI in the left anterior descending artery (HR 2.81, 95% CI 1.21-6.51; p=0.02) and a history of MI (HR 3.46, 95% CI 1.35-8.84; p=0.01). ISR and DEB diameter or length were not predictors of events.

Conclusions: PCI with DEBs in real-world patients with complex lesions is effective, with a low rate of MACE, including TLR, at one-year follow-up. The results are equally good whether the intervention is for ISR or for native coronary disease.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A angioplastia coronária apenas com balão ofereceu uma alternativa válida à cirurgia no campo da revascularização coronária¹. No entanto, o risco de oclusão coronária aguda e a elevada reestenose associada ao *recoil*, ao *remodeling* negativo e à proliferação celular promoveram a procura constante de novas modalidades terapêuticas com menos risco de reestenose².

Mais recentemente, o uso de *stents* eluidores de fármacos antiproliferativos (DES) permitiu reduzir, de forma muito eficaz, o risco de reestenose eliminando o *recoil* e o *remodeling* negativo e reduzir significativamente a formação de hiperplasia neointimal³. Contudo, preocupações relativas ao risco associado de trombose de *stent*, à dependência de terapêutica antiagregante dupla prolongada e à manutenção de reestenose no contexto de lesões complexas levaram à procura de dispositivos alternativos que apresentassem baixo risco de reestenose, sem os inconvenientes associados aos DES⁴. Foi este o racional para o desenvolvimento dos balões eluidores de fármaco (DEB)².

Vários estudos aleatorizados já demonstraram a segurança e eficácia desta nova tecnologia no tratamento da reestenose de *stent* que foi a primeira indicação aceite para o uso deste tipo de balões na doença coronária^{5,6}. Estudos mais recentes têm alargado a sua indicação a outros campos da intervenção endovascular, nomeadamente, no tratamento de lesões coronárias de novo em pequenos vasos e na doença arterial periférica⁴.

Deste modo, torna-se importante confrontar os bons resultados obtidos nos ensaios clínicos com a prática do «mundo real», através de registos clínicos multicêntricos prospetivos do tipo *all-comers*. O objetivo deste estudo é

avaliar a eficácia clínica de uma estratégia de intervenção coronária percutânea com balão eluidor de fármaco em doentes de um registo multicêntrico nacional.

Métodos**População**

Estudo prospetivo de doentes consecutivos submetidos a ICP com DEB em 2 centros de Cardiologia de Intervenção nacionais terciários. Estão incluídos no registo 220 doentes, mas apenas foram avaliados neste estudo os doentes que foram submetidos a ICP com DEB há mais de 12 meses, de forma a possibilitar um seguimento clínico de pelo menos um ano. Foram elegíveis doentes com mais de 18 anos e com evidência clínica de isquemia miocárdica. Não houve critérios de exclusão relativamente à forma de apresentação da doença coronária ou à complexidade das lesões.

Os dados foram colhidos prospetivamente e registados numa base de dados informática presente igualmente nas duas unidades de cardiologia de intervenção (Cardibase®, Infortucano™). Todos os doentes deram o seu consentimento informado.

Procedimento de intervenção coronária

Os aspetos técnicos relacionados com o procedimento de ICP foram efetuados de acordo com as normas de boa prática habitualmente aceites. A seleção da técnica e estratégia de revascularização foi por decisão dos operadores, assim como a escolha do acesso vascular, o uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, a necessidade de pós-dilatação

ou de colocação de *stent* em *bail out*. Foi recomendada a administração de heparina não fracionada em forma de bólus endovenoso numa dose de 70-100 U/kg.

Os balões eluidores de fármaco utilizados encontravam-se revestidos por paclitaxel numa dose de 3 µg/mm² (Sequent Please®, B-Braun™) e apresentaram diâmetros que variaram entre 2,5-4,0 mm e comprimentos entre 10 e 30 mm. Recomendou-se um *ratio* artéria-balão de 1:1 e um tempo de insuflação de 60 s.

Todos os doentes foram medicados na altura da intervenção com clopidogrel (75 mg no caso de tratamento crónico com clopidogrel > 10 d, e 600 mg, se não). Depois da ICP, todos os doentes foram medicados com aspirina (≤ 150 mg/d) e clopidogrel (75 mg/d) por um período mínimo de 3 meses, seguido de tratamento com monoagregação.

Seguimento clínico e *endpoint* do estudo

O seguimento clínico foi efetuado por contacto telefónico e por consulta dos registos clínicos dos doentes. Todos os doentes foram seguidos aos 30 d e por um período mínimo de um ano ou até ocorrência de morte.

O *endpoint* do estudo foi uma combinação de morte por todas as causas, EAM não fatal e revascularização da lesão alvo (TLR). O *endpoint* foi analisado a um ano de seguimento.

As mortes foram classificadas como cardíaca ou não cardíaca, com todas as mortes consideradas de etiologia cardíaca, a menos que uma causa não cardíaca inequívoca fosse estabelecida. O EAM foi definido de acordo com a nova definição universal⁷. A revascularização da lesão alvo incluiu reintervenção percutânea ou cirúrgica no segmento previamente tratado envolvendo 5 mm dos seus bordos proximal ou distal.

A trombose de *stent* definitiva ou provável foi definida segundo a definição da *Academic Research and Consortium*⁸.

Definiu-se como sucesso do dispositivo a capacidade do DEB ultrapassar a lesão e ser expandido com sucesso. O sucesso angiográfico foi definido como fluxo TIMI 3 final, com estenose residual inferior ou igual a 30%. O sucesso do procedimento foi definido como o sucesso do dispositivo sem a ocorrência de MACE durante o internamento *index*.

Análise estatística

Todas as variáveis contínuas foram testadas para a distribuição normal através do teste de *Kolmogorov-Smirnov* e para a igualdade de variâncias pelo teste de *Levene*. As variáveis contínuas foram apresentadas por média ± desvio padrão e comparadas através do teste *T de Student*. As variáveis contínuas que não seguiram o padrão da normalidade ou semelhança de variâncias foram apresentadas por medianas com os respetivos intervalos interquartis e comparadas através do teste de *Mann-Whitney*. As variáveis categóricas foram apresentadas sob a forma de percentagem e comparadas utilizando o teste de Qui-quadrado ou de Fisher, conforme apropriado.

Procedeu-se ao cálculo dos *hazard ratios* (HR) e respetivo intervalo de confiança a 95% (IC) para a ocorrência de MACE a um ano de seguimento. Efetuou-se uma análise de regressão de *Cox* para avaliar o impacto das características

Tabela 1 Características clínicas basais

	n = 156
<i>Idade, anos ± sd</i>	66 ± 10
<i>Sexo masculino, n (%)</i>	114 (73)
<i>Fatores de risco cardiovasculares, n (%)</i>	
- Diabetes Mellitus	68 (44)
- Hipertensão arterial	129 (83)
- Dislipidemia	120 (77)
- Hábitos tabágicos	78 (50)
- História familiar de CAD	15 (10)
- IMC, kg/m ² ± sd	26 ± 7
<i>História prévia CV, n (%)</i>	
- EAM	71 (46)
- ICP	118 (76)
- CABG	32 (21)
- Doença vascular periférica	16 (10)
- Acidente vascular cerebral	10 (6)
<i>Insuficiência renal crónica, n (%)</i>	14 (9)
<i>Disfunção ventricular esquerda, n (%)</i>	33 (21)
<i>Doença coronária multivaso, n (%)</i>	111 (71)
<i>Apresentação clínica, n (%)</i>	
- Angina estável	93 (60)
- Angina instável	15 (10)
- EAM sem supraelevação de ST	35 (22)
- EAM com supraelevação de ST	13 (8)

CABG: cirurgia de revascularização miocárdica; CAD: doença das artérias coronárias; CV: cardiovascular; EAM: enfarte agudo do miocárdio; ICP: intervenção coronária percutânea; IMC: índice de massa corporal; SD: *standard deviation* (desvio padrão).

demográficas, clínicas e de procedimento no *endpoint* do estudo a um ano. No modelo de análise multivariável, as variáveis foram selecionadas de acordo com o seu peso na análise univariada (valores de $p < 0,1$ e menor intervalo de confiança de 95%). O modelo final foi construído por *forward stepwise* com p de entrada e saída de 0,05 e 0,1, respetivamente. A incidência cumulativa de eventos adversos foi calculado de acordo com o método de Kaplan-Meier e as diferenças foram avaliadas pelo teste de *log-rank*.

Foi considerado estatisticamente significativo quando $p < 0,05$. A análise estatística foi efetuada em *software Statistical Pack for Social Sciences* (SPSS), versão 17.0 (Institute, Estados Unidos).

Resultados

Características basais

Foram incluídos 156 doentes consecutivos (idade média 66 ± 10 anos, 73% sexo masculino) submetidos a intervenção coronária percutânea com balões revestidos por paclitaxel. As características basais e a apresentação clínica da ICP *index* encontram-se descritas na Tabela 1.

Trata-se de uma *cohort* de doentes de elevado risco com 44% de diabéticos e 83% hipertensos. A maioria dos doentes apresentou doença coronária conhecida e intervencionada

Tabela 2 Características do procedimento

	n = 156 dts 184 lesões
<i>Localização do vaso alvo, n (%)</i>	
- Descendente anterior	67 (43)
- Circunflexa	38 (24)
- Coronária direita	39 (25)
- Tronco comum	9 (6)
- <i>Bypass</i>	3 (2)
<i>Classificação da reestenose intra-stent, n (%)</i>	81 (52)
- I	42 (52)
- II	17 (21)
- III	8 (10)
- IV	14 (17)
<i>Tipo de stent com reestenose, n (%)</i>	
- BMS	24 (15)
- DES	56 (36)
- Desconhecido	1 (0,6)
<i>Lesões coronárias de novo, n (%)</i>	74 (48)
- Doença dos pequenos vasos	64 (41)
- Lesões calcificadas	6 (4)
- Associada a ICP com BMS	4 (3)
<i>Pré-dilatação, n (%)</i>	124 (80)
<i>Características do DEB, mediana (IQ)</i>	
- Comprimento, mm	20 (15-26)
- Diâmetro, mm	2,5 (2,5-3,0)
- Pressão de insuflação, bar	12 (10-14)
- Tempo de insuflação, s	60 (43-90)
<i>Pós-dilatação, n (%)</i>	4 (3)
<i>Stent bail-out (por lesão), n (%)</i>	5 (3)
<i>Sucesso do dispositivo (por lesão), n (%)</i>	181 (98)
<i>Sucesso angiográfico (por lesão), n (%)</i>	180 (98)
<i>Sucesso do procedimento, n (%)</i>	150 (96)

BMS: *stent* metálico; DEB: balão eluidor de fármaco; DES: *stent* revestido por fármaco; ICP: intervenção coronária percutânea; IQ: mediana.

previamente (76% submetidos a ICP anteriormente e 21% a CABG). Cerca de três quartos da população apresentou doença coronária de 2 ou mais vasos e frequentemente a ICP foi no contexto de EAM (30%).

Características do procedimento

Nos 156 doentes incluídos, foram tratadas 184 lesões com 206 DEB (Tabela 2). A artéria descendente anterior foi a mais frequentemente envolvida (43%). As indicações para o uso de DEB foram, de forma equilibrada, a reestenose intra-*stent* prévia em 52% (dos quais 30% foram *stents* metálicos e 70% *stents* revestidos por fármaco) e a doença coronária de novo em 48%, maioritariamente por doença dos pequenos vasos. O padrão da reestenose intra-*stent* foi em 48% dos casos difuso. Antes da utilização do DEB, a maioria dos doentes foi submetida a pré-dilatação (80%). As medianas do diâmetro e do comprimento do DEB foram de 2,5 mm (intervalo interquartil [IQR] 2,5-3,0) e de 20 mm (IQR 15-26),

Tabela 3 Eventos CV adversos

	30 dias	Um ano
TLR, n (%)	2 (1,3)	8 (5,1)
EAM, n (%)	4 (2,6)	9 (5,8)
Morte CV, n (%)	2 (1,3)	7 (4,5)
Morte total, n (%)	2 (1,3)	9 (5,8)
MACE, n (%)	6 (3,8)	22 (14,1)

EAM: enfarte agudo do miocárdio; CV: cardiovascular; TLR: revascularização da lesão alvo; MACE: eventos cardiovasculares *major* (morte todas as causas, enfarte agudo do miocárdio não fatal ou revascularização da lesão alvo).

respetivamente. Cinco lesões foram submetidas a colocação de *stent* por *bail-out* (4 por dissecação e um por *recoil* significativo). O sucesso do dispositivo foi de 98%: em 3 doentes não foi possível atravessar a lesão com o DEB, um no contexto de reestenose intra-*stent* numa pósterio-lateral (DEB 2,75/15 mm) e 2 em doença coronária de pequenos vasos na circunflexa distal e descendente anterior média (DEB 2,5/15 e 2,5/17 mm, respetivamente). O sucesso angiográfico por lesão foi de 98% (2 lesões com fluxo TIMI 2 final e 2 lesões com estenose residual superior a 30%). O sucesso do procedimento foi de 96%.

Preditores do endpoint do estudo

Aos 30 d de seguimento, houve 6 eventos cardiovasculares *major* (MACE), 2 mortes de causa cardiovascular, 4 EAM e 2 TLR.

A um ano de seguimento nove doentes (5,8%) faleceram, sete de causa cardíaca, nove tiveram um EAM (5,8%) e oito (5,1%) tiveram TLR, com uma incidência combinada de eventos de 14,1% (Tabela 3). Não houve nenhum caso de trombose de *stent* definitiva ou provável documentada.

Não houve diferenças na taxa de MACE ou TLR entre os grupos tratados com DEB por reestenose intra-*stent* ou doença coronária de novo (13,6% *versus* 14,7% de MACE, $p=0,846$ e 6,2% *versus* 4,0% de TLR, $p=0,721$). O tratamento da reestenose de *stents* farmacológicos (DES) com DEB apresentou as mesmas taxas de MACE (14,3% *versus* 12,5%; $p=1,000$) e TLR a um ano (5,4% *versus* 8,3%; $p=0,633$) comparadas com a ICP da reestenose de *stents* metálicos (BMS).

Por análise univariada (Tabelas 4 e 5), foram preditores de MACE a um ano a presença de EAM e CABG prévias, síndrome coronária aguda na apresentação e ICP da descendente anterior no caso índice. A doença multivaso esteve tendencialmente associada a mais eventos cardiovasculares adversos a um ano (HR 4,04; 95%IC 0,94-17,28; $p=0,060$). História prévia de CABG foi o único preditor de TLR a um ano (Tabela 6). Não foram preditores de MACE ou de TLR a 1 ano, a diabetes, a disfunção ventricular esquerda, assim como a reestenose intra-*stent*, o comprimento e o diâmetro do DEB.

Após ajuste às variáveis demográficas e características clínicas basais, a análise multivariada identificou a história prévia de EAM (HR 3,46; 95% IC, 1,35-8,84; $p=0,010$) e a ICP da descendente anterior (DA) (HR 2,81; 95% IC, 1,21-6,51; $p=0,016$) como preditores independentes de

Tabela 4 Análise univariada das características basais e de procedimento para ocorrência de MACE

	MACE (n = 22)	n-MACE (n = 134)	p
<i>Idade, anos ± sd</i>	68 ± 11	66 ± 10	0,272
<i>Sexo masculino, n (%)</i>	14 (64)	100 (75)	0,281
<i>Fatores de risco cardiovasculares, n (%)</i>			
- Diabetes Mellitus	13 (59)	55 (41)	0,120
- Hipertensão arterial	20 (91)	109 (82)	0,374
- Dislipidemia	17 (77)	103 (77)	0,986
- Hábitos tabágicos	9 (41)	69 (52)	0,340
- História familiar de CAD	2 (9)	13 (10)	1,000
- IMC, kg/m ² ± sd	25 ± 3	27 ± 7	0,316
<i>História prévia CV, n (%)</i>			
- EAM	16 (73)	55 (41)	0,006
- ICP	18 (82)	100 (75)	0,499
- CABG	8 (36)	24 (18)	0,083
- Doença vascular periférica	4 (18)	12 (9)	0,248
- Acidente vascular cerebral	3 (14)	7 (5)	0,153
<i>Insuficiência renal crônica, n (%)</i>	3 (30)	12 (22)	0,685
<i>Disfunção ventricular esquerda, n (%)</i>	6 (40)	27 (26)	0,354
<i>Doença coronária multivaso, n (%)</i>	20 (91)	91 (70)	0,041
<i>Apresentação clínica, n (%)</i>			
- Síndrome coronária aguda	14 (64)	49 (37)	0,021
- Enfarte agudo do miocárdio	11 (50)	37 (28)	0,042
<i>Localização do vaso alvo, n (%)</i>			
- Descendente anterior	12 (55)	37 (28)	0,012
- Circunflexa	6 (27)	32 (24)	0,731
- Coronária direita	3 (14)	36 (27)	0,184
- Tronco comum	0 (0)	3 (2)	1,000
- Bypass	0 (0)	9 (7)	0,361
<i>Reestenose intra-stent, n (%)</i>	11 (50)	70 (52)	0,846
<i>Características do DEB, mediana (IQ)</i>			
- Comprimento, mm	20 (16-26)	17 (15-26)	0,491
- Diâmetro, mm	2,5 (2,0-3,0)	2,5 (2,0-3,0)	0,629
- Pressão de insuflação, bar	12 (9-14)	12 (10-14)	0,671
- Tempo de insuflação, s	60 (34-90)	60 (45-90)	0,883

CABG: cirurgia de revascularização miocárdica; CV: cardiovascular; DEB: balão eluidor de fármaco; EAM: enfarte agudo do miocárdio; ICP: intervenção coronária percutânea; IMC: índice de massa corporal; IQ: mediana; MACE: eventos cardiovasculares *major* (morte todas as causas, enfarte agudo do miocárdio não fatal ou revascularização da lesão alvo); SD: *standard deviation* (desvio padrão).

Tabela 5 MACE a um ano

Variáveis	Análise univariada			Análise multivariada		
	<i>Hazard-ratio</i>	IC 95%	p	<i>Hazard-ratio</i>	IC 95%	p
EAM prévio	3,53	1,38-9,02	0,008	3,46	1,35-8,84	0,010
CABG	2,51	1,01-5,73	0,048	2,04	0,84-4,97	0,118
Síndrome coronária aguda	2,73	1,15-6,52	0,023	2,08	0,85-5,10	0,110
ICP descendente anterior	2,79	1,20-6,45	0,017	2,81	1,21-6,51	0,016
Doença multivaso	4,04	0,94-17,28	0,060			
Diabetes <i>mellitus</i>	1,92	0,82-4,48	0,134			
Disfunção ventricular esquerda	1,89	0,67-5,31	0,228			
Reestenose <i>intra-stent</i>	0,94	0,41-2,18	0,892			
Diâmetro DEB	0,81	0,28-2,31	0,688			
Comprimento DEB	1,03	0,96-1,10	0,489			

CABG: cirurgia de revascularização miocárdica; DEB: balão eluidor de fármaco; EAM: enfarte agudo do miocárdio; IC: intervalo de confiança; ICP: intervenção coronária percutânea.

Tabela 6 TLR a um ano

Variáveis	Análise univariada			Análise multivariada		
	Hazard-ratio	IC 95%	p	Hazard-ratio	IC 95%	p
EAM prévio	3,91	0,79-19,38	0,095	3,17	0,63-16,09	0,143
CABG	4,30	1,07-17,19	0,039	5,48	1,34-22,35	0,018
ICP Descendente anterior	3,80	0,91-15,90	0,068	4,76	1,11-20,36	0,035
Diabetes <i>mellitus</i>	2,20	0,52-9,20	0,281			
Reestenose intra-stent	1,57	0,37-6,56	0,538			
Diâmetro DEB	2,60	0,52-13,14	0,247			
Comprimento DEB	0,98	0,87-1,11	0,799			

CABG: cirurgia de revascularização miocárdica; DEB: balão eluidor de fármaco; EAM: enfarte agudo do miocárdio; IC: intervalo de confiança; ICP: intervenção coronária percutânea.

MACE a 1 ano (Figura 1). Foram preditores independentes de TLR a um ano a história prévia de CABG (HR 5,48; 95% IC, 1,34-22,35; $p=0,018$) e ICP da DA (HR 4,76; 95% IC, 1,11-20,36; $p=0,035$).

Os doentes submetidos a intervenção percutânea com DEB na descendente anterior proximal ($n=49$ dts) apresentaram um maior perfil de risco cardiovascular, sendo mais frequentemente diabéticos e hipertensos (57% de diabéticos

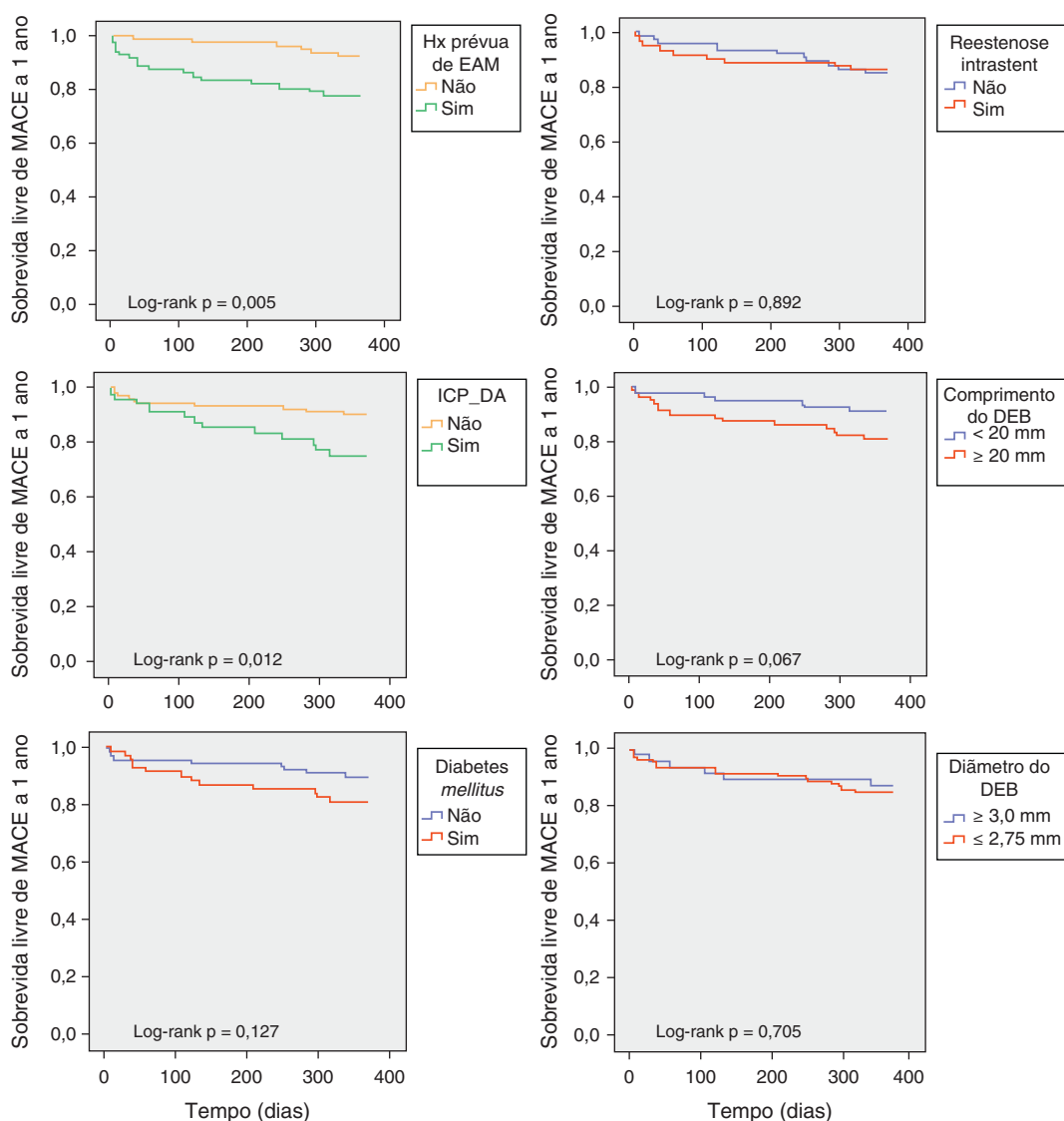


Figura 1 Sobrevida a um ano livre de eventos cardiovasculares adversos *major*.

Tabela 7 Principais estudos e registros no contexto da intervenção coronária percutânea com DEB

Nome do estudo	Indicação	N.º de doentes	MACE DEB (%)	TLR DEB (%)
PACOCATH ISR I e II ¹¹	RIS	108 (54 DEB)	9% aos 12 M	4% aos 12 M
PEPCAD II ⁶	RIS	131 (66 DEB)	9% aos 12 M	6% aos 12 M
PEPCAD II ⁹	Pequenos vasos (diâmetro < 2,8 mm)	114 (82 DEB)	6,1% aos 6 M	4,9% aos 6 M
PICCOLETO ¹³	Pequenos vasos	57 (28 DEB)	35,7% aos 9 M	32,1% aos 9 M
BELLO ¹⁵	Pequenos vasos (diâmetro < 2,8 mm)	182	7,8% aos 6 M	4,4% aos 6 M
VALENTINES Registry ²²	RIS	250	11,1% 6-9 M	7,4% 6-9 M
Spanish Registry ²³	RIS	126	16,7% aos 12 M	12% aos 12 M
Sequent Please World Wide Registry ²⁴	All comers	2095	6,7% aos 9 M	5,2% aos 9 M

Fontes: Unverdorben et al.⁶, Kleber et al.⁹, Scheller et al.¹¹, Cortese et al.¹³, Colombo et al.¹⁵, Stella et al.²², Vaquerizo et al.²³, Wöhrle et al.²⁴.

DEB: balão eluidor de fármaco; M: meses; MACE: eventos cardiovasculares *major* (morte todas as causas, enfarte agudo do miocárdio não fatal ou revascularização da lesão alvo); RIS: reestenose intra-stent.

e 92% de hipertensos na ICP da DA *versus* 38% de diabéticos e 79% de hipertensos na ICP dos outros vasos, $p=0,024$ e $p=0,051$, respetivamente). Os doentes com história de enfarte prévio ($n=71$ dts) foram doentes com mais história de revascularização coronária prévia (90% submetidos a ICP prévia e 32% a CABG *versus* 64% de ICP prévia e 11% de CABG nos doentes sem história de EAM prévio, $p<0,001$ e $p=0,001$ respetivamente), pelo que, naturalmente, foram com mais frequência submetidos a ICP com DEB no contexto de reestenose intra-stent (68% *versus* 38% no grupo de dts sem EAM prévio, $p<0,001$). Neste subgrupo de doentes com história de eventos isquémicos agudos no passado foi mais frequente a presença de disfunção ventricular esquerda (40% *versus* 17% nos doentes sem história de EAM prévio, $p=0,006$).

Discussão

Este estudo demonstrou com clareza que a angioplastia com DEB, numa população de doentes do mundo real com lesões complexas, é eficaz com elevado sucesso angiográfico imediato e com baixa taxa de eventos cardíacos adversos *major* a um ano de seguimento, incluindo revascularização da lesão alvo. Esta técnica foi igualmente eficaz no contexto de reestenose intra-stent prévia e doença coronária de novo.

Nos últimos anos, os balões eluidores de fármaco têm-se afirmado como uma alternativa válida para o tratamento da reestenose intra-stent, fruto dos bons resultados obtidos nos ensaios clínicos efetuados^{5,6}. E, apesar de, em termos teóricos, apresentarem a mesma limitação do *recoil* agudo e do possível *remodeling* negativo tardio que apresentam os balões convencionais, a perda luminal tardia (*late lumen loss*) dos DEB ao longo do seguimento nos estudos prévios efetuados tem sido consistentemente baixa (aproximadamente 0,2 mm)⁹. O PACOCATH ISR I⁵ foi o primeiro estudo aleatorizado a comparar a angioplastia com DEB *versus* balão convencional na reestenose *intra-stent* e mostrou que a estratégia com DEB se associou a uma reduzida incidência de reestenose com uma *late lumen loss in-segment* de apenas $0,03 \pm 0,48$ mm aos 6 meses, e significativamente inferior

à do balão convencional ($p=0,002$). O PEPCAD II comparou a segurança e eficácia do tratamento da reestenose de stents metálicos (BMS) com DEB *versus* angioplastia com stents TaxusTM, revestidos por paclitaxel (DES). Mais uma vez, o *endpoint* primário foi a *late lumen loss* aos 6 meses, que foi inferior no grupo tratado com DEB ($0,17 \pm 0,42$ *versus* $0,38 \pm 0,61$ mm, $p=0,03$). Uma limitação apontada para estes estudos tem sido o facto de o *end-point* primário utilizado ser a *late lumen loss*, que é apenas um *surrogate end-point* dos resultados da angioplastia. No caso do PEPCAD II, este índice de comparação entre duas estratégias diferentes (balão *versus* stent) confere desvantagem à estratégia de angioplastia com stent, porque o cálculo da *late lumen loss* está diretamente dependente do *acute gain*, que é sempre superior na ICP com stent (quanto maior o ganho luminal na fase aguda, também maior vai ser a perda luminal tardia). Assim, é expectável que a estratégia de ICP com balão esteja associada a menor perda luminal no seguimento¹⁰. No entanto, ambos os estudos mostraram resultados clínicos favoráveis com redução de eventos cardiovasculares *major* (MACE) na estratégia de angioplastia com DEB^{5,6}, diferenças que se mantêm num seguimento mais prolongado a 2 anos¹¹ (46% balão não revestido *versus* 11% DEB, $p=0,001$) e a 5 anos¹² (59,3% balão não revestido *versus* 27,8% DEB, $p=0,009$), e que se devem maioritariamente a uma redução da necessidade de revascularização da lesão alvo (38,9% balão não revestido *versus* 9,3% DEB a 5 anos, $p=0,004$). O presente estudo é uma análise dos MACE numa *cohort* de alto risco, com lesões complexas. A incidência combinada de eventos foi de 14% aos 12 meses, superior quando comparada com estudos randomizados prévios (9% no PACOCATH ISR I e II e no PEPCAD II)^{6,11}. Por outro lado, não encontramos diferenças relativamente à taxa de TLR, que foi de 5% no nosso estudo, comparável à dos estudos prévios (4% no PACOCATH ISR I e II e 6% no PEPCAD II)^{6,11}. Isto pode ilustrar o facto de a nossa população ter sido *all comers*, com inclusão de doentes com enfarte agudo do miocárdio (30%), disfunção ventricular esquerda (21%) e insuficiência renal crónica (9%), contextos que são normalmente critérios de exclusão de estudos prévios. A taxa mais elevada de morte e de enfarte agudo do miocárdio no

seguimento reflete assim a maior complexidade dos nossos doentes. Na **Tabela 7** estão sumarizados os resultados clínicos da estratégia de angioplastia com DEB dos principais estudos randomizados e registos até à data.

Quando comparámos na nossa população a eficácia desta estratégia de revascularização na reestenose intra-*stent* versus na doença coronária de novo em pequenos vasos, os resultados foram igualmente bons. No estudo aleatorizado PICCOLETO¹³, a angioplastia com DEB em vasos pequenos esteve associada a uma maior percentagem de reestenose angiográfica e mais elevada taxa de MACE aos 9 meses do que a angioplastia com *stent* TaxusTM, o que motivou a interrupção precoce do estudo. O DEB utilizado neste estudo foi o DIORTM de primeira geração, que tem uma farmacocinética e biodisponibilidade diferente do *Sequent Please*[®] e com provável poder antirrestenótico inferior¹⁴. No outro extremo, mais recentemente, o estudo aleatorizado BELLO¹⁵ na doença coronária de novo em lesões com diâmetro de referência <2,8mm, mostrou superioridade do DEB comparativamente ao *stent* TaxusTM relativamente ao objetivo primário aos 6 meses (*late lumen loss* 0,08 ± 0,38 mm versus 0,29 ± 0,44 mm, p=0,001), com uma baixa taxa de eventos clínicos no grupo do DEB (MACE em 7,8% e TLR em 4,4%). Sabe-se que a intervenção percutânea em vasos pequenos se encontra associada a uma taxa de reestenose elevada. Por esse motivo, está indicado, sempre que possível, o uso de *stents* farmacológicos capazes de suprimir a hiperplasia da neointima. Dados dos estudos E-SIRIUS¹⁶ e C-SIRIUS¹⁷ mostraram o benefício do *stent* CypherTM no tratamento de lesões coronárias de novo longas em vasos pequenos ao reduzir o risco de reestenose aos 8 meses quando comparado com *stents* sem fármaco (BMS). Contudo, *stents* implantados em pequenas artérias têm um maior *ratio* metal-artéria que pode aumentar o risco de reestenose¹⁸. Neste contexto, o facto de os DEB não apresentarem estrutura metálica pode ser uma clara vantagem. Estes balões têm ainda a vantagem de permitirem uma libertação homogénea do fármaco para a parede vascular, ao contrário dos DES, cujo fármaco está concentrado nos seus *struts*, impossibilitando a supressão da hiperplasia da neointima entre os *struts* e nas margens do *stent*. O fármaco escolhido para os DEB é o Paclitaxel, que, pelas suas propriedades lipofílicas elevadas, consegue permanecer no vaso até uma semana sem necessitar de uma estrutura de libertação controlada do fármaco associado a uma plataforma metálica e a um polímero. Assim se reduz o risco de inflamação crónica, trombose e a necessidade de tratamento antiagregante prolongado^{2,4}.

Algumas das limitações que têm sido apontadas ao uso deste tipo de balões revestidos por fármaco é, por um lado, o facto de ocasionalmente não conseguirem atravessar a lesão a ser intervencionada e, por outro, poderem associar-se a dissecação ou *recoil* com um consequente resultado angiográfico subótimo e necessidade de *stent* em *bail-out*². No nosso estudo, em apenas 3 doentes não foi possível atravessar a lesão e obtivemos uma taxa de sucesso angiográfico muito elevada com necessidade de *bail-out* ou *stent* em apenas 3% das lesões, muito inferior à descrita em estudos prévios (28% no estudo PEPCAD¹⁹, 20% no estudo BELLO¹⁵).

Na avaliação dos preditores de eventos cardiovasculares *major* e TLR a um ano, mais uma vez se verificou que são as características dos doentes e a sua complexidade que determinam o prognóstico. Variáveis como o comprimento e o

diâmetro do balão eluidor de fármaco utilizado não estiveram associados a mais reestenose clínica no seguimento. No entanto, numa análise cuidada das curvas de sobrevida livre de MACE, verifica-se que as curvas relativas à diabetes e ao comprimento do DEB (variáveis que são reconhecidas como preditoras de TLR em estudos prévios²⁰) se afastam ao longo do seguimento, ilustrando diferenças que poderão vir a ser significativas com mais tempo de seguimento.

Quanto ao tratamento da reestenose, o estudo PEPCAD-DES²¹ mostrou que os resultados do DEB no tratamento da reestenose de *stents* farmacológicos foram superiores à angioplastia com balão convencional (POBA) com menos TLR (15,3% versus 36,8%, p=0,005) e menos MACE (16,7% versus 50,0%, p<0,001) aos 6 meses. No nosso registo, não encontramos uma taxa mais elevada de eventos associados à intervenção na reestenose de DES, o que confirma a efetividade da estratégia de angioplastia com DEB nestes doentes.

O estudo tem como limitações as que são por natureza associadas ao formato de todos os registos. Destacam-se como principais o número reduzido de doentes incluídos e o tempo de seguimento ainda curto. Será interessante, no futuro, a avaliação dos resultados a longo prazo da angioplastia com DEB (para além de um ano de seguimento), no sentido de confirmar a segurança e a persistência dos bons resultados já demonstrados.

Conclusão

Este registo nacional com doentes de dois Centros de Cardiologia de Intervenção mostrou que a intervenção coronária percutânea com um balão eluidor de fármaco, em doentes de alto risco com lesões complexas, é eficaz com elevado sucesso angiográfico e com baixa taxa de eventos cardíacos adversos *major* a um ano de seguimento, incluindo revascularização da lesão alvo. Os resultados são igualmente bons se a intervenção for no contexto de reestenose intra-*stent* ou na doença coronária de novo.

Responsabilidades éticas

Proteção dos seres humanos e animais. Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Associação Médica Mundial e da Declaração de Helsínquia.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos de seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes e que todos os pacientes incluídos no estudo receberam informações suficientes e deram o seu consentimento informado por escrito para participar nesse estudo.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Macaya C, Serruys PW, Ruygrok P, et al., Benestent Study Group. Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: One-year clinical follow-up of Benestent trial. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:255–61.
2. Waksman R, Pakala R. Drug-eluting balloon: The comeback kid? *Circ Cardiovasc Interv.* 2009;2:352–8.
3. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2002;346:1773–80.
4. Scheller B, Speck U. Potential solutions to the current problem: Coated balloon. *EuroIntervention.* 2008;4 Suppl C:C63–6.
5. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med.* 2006;355:2113–24.
6. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation.* 2009;119:2986–94.
7. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2007;116:2634–53.
8. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: A case for standardized definitions. *Circulation.* 2007;115:2344–51.
9. Kleber FX, Mathey DG, Rittger H, et al. How to use the drug-eluting balloon: recommendations by the German consensus group. *EuroIntervention.* 2011;7 Suppl K:K125–8.
10. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Fernández C. Letter by Alfonso et al. regarding article, «Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis». *Circulation.* 2010;121:e33, author reply e4–e5.
11. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, et al. Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol.* 2008;97:773–81.
12. Scheller B, Clever YP, Kelsch B, et al. Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5:323–30.
13. Cortese B, Micheli A, Picchi A, et al. Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels, a prospective randomised clinical trial. The PICCOLETO study. *Heart.* 2010;96:1291–6.
14. Cremers B, Biedermann M, Mahnkopf D, et al. Comparison of two different paclitaxel-coated balloon catheters in the porcine coronary restenosis model. *Clin Res Cardiol.* 2009;98:325–30.
15. Latib A, Colombo A, Castriota F, et al. A randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels: the BELLO (Balloon Elution and Late Loss Optimization) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2473–80.
16. Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: Double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet.* 2003;362:1093–9.
17. Schampaert E, Cohen EA, Schlüter M, et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1110–5.
18. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: Strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation.* 2001;103:2816–21.
19. Maier LS, Maack C, Ritter O, et al. Hotline update of clinical trials and registries presented at the German Cardiac Society meeting 2008. (PEPCAD, LokalTax, INH, German ablation registry, German device registry, DES.DE registry, DHR, Reality, SWEETHEART registry, ADMA, GERSHWIN). *Clin Res Cardiol.* 2008;97:356–63.
20. Cosgrave J, Agostoni P, Ge L, et al. Clinical outcome following aleatory implantation of paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents in complex coronary lesions. *Am J Cardiol.* 2005;96:1663–8.
21. Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, et al. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: The PEPCAD-DES study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1377–82.
22. Stella PR, Belkacemi A, Waksman R, et al. The Valentines Trial: Results of the first one week worldwide multicentre enrolment trial, evaluating the real world usage of the second generation DIOR paclitaxel drug-eluting balloon for in-stent restenosis treatment. *EuroIntervention.* 2011;7:705–10.
23. Vaquerizo B, Serra A, Miranda-Guardiola F, et al. One-year outcomes with angiographic follow-up of paclitaxel-eluting balloon for the treatment of in-stent restenosis: Insights from Spanish multicenter registry. *J Interv Cardiol.* 2011;24:518–28.
24. Wöhrle J, Zadura M, Möbius-Winkler S, et al. SeQuentPlease World Wide Registry: clinical results of SeQuent please paclitaxel-coated balloon angioplasty in a large-scale, prospective registry study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1733–8.