

# Trombose Coronariana Tardia Secundária a Implante de Stent com Paclitaxel sem Reestenose dos Stents Convencionais

Late Coronary Thrombosis Secondary to Implantation of Paclitaxel-Eluting Stent without Restenosis of Conventional Stents

Luciano Maurício de Abreu, George César Ximenes Meireles, Marcos Kiyoshi Sumita, Antonio Artur da Cruz Forte, Jose Del Carmen Solano Aliaga, Jorge Hayashi

Hospital Stella Maris - Guarulhos, SP

Homem de 39 anos com angina pós-infarto. Coronariografia demonstrou: obstrução total proximal da artéria coronária direita (ACD), lesões obstrutivas de 95% na artéria descendente anterior (ADA), 80% no 2º ramo marginal esquerdo (ME) e 95% na artéria circunflexa (ACX). O paciente foi submetido a implante de stent TAXUS 3,0 x 24 mm e stent EXPRESS 2,75 x 24 mm nos terços proximal e distal da ACD, respectivamente, e stent INFINIUM 3,0 x 24 mm na ADA com sucesso. Após 7 meses, apresentou IAM anterior por trombose do stent INFINIUM e reestenose do stent TAXUS, sem perda de resultado nos stents convencionais.

A male 39 year-old patient with post-infarction angina. The coronary angiography showed total proximal obstruction of right coronary artery (RCA), obstructive lesions of 95% of the anterior descending artery (ADA), 80% of the second left marginal branch (LM2), and 95% of the circumflex artery (CXA). The patient was successfully implanted with a Taxus 3.0 x 24 mm stent and an Express 2.75 x 24 mm stent in the proximal and distal thirds of the RCA, respectively, and with an Infinnium 3.0 x 24 mm stent in the ADA. After seven months, the patient had an anterior acute myocardial infarct (AMI) due to thrombosis of the Infinnium stent and restenosis of the Taxus stent, with no loss of results in the conventional stents.

## Introdução

Os estudos multicêntricos randomizados comparativos entre os stents farmacológicos e os convencionais mostraram superioridade dos farmacológicos na redução da taxa de reestenose<sup>1</sup>. Entretanto, resultados da segurança tardia desses stents ainda não está completamente estabelecida. A trombose intra-stent tardia (após 30 dias do implante), não observada nas primeiras séries de estudos, tem sido recentemente relatada<sup>2-4</sup>.

O relato de caso de um paciente submetido a múltiplos implantes de stents em que ocorreu a trombose tardia do INFINIUM, associada a reestenose do TAXUS sem a reestenose dos convencionais, suscita interessante discussão sobre os motivos que levaram a esta ocorrência.

## Relato do Caso

Trata-se de um homem de 39 anos de idade admitido com o diagnóstico de IAM inferior, com duas horas de evolução. Foi medicado com estreptoquinase intravenosa, apresentando sinais de reperfusão. A pressão arterial foi 140/90 mmHg e a frequência cardíaca 80 bpm. A ausculta cardiopulmonar era normal. Apresentava como fatores de risco para doença

arterial coronariana: tabagismo, obesidade, dislipidemia e hipertensão arterial.

Durante a hospitalização, evoluiu com angina pós-infarto. A coronariografia mostrou oclusão proximal da ACD, lesões obstrutivas de 95% no terço médio da ADA, 90% no terço proximal da ACX e de 80% no início do 2º ramo marginal esquerdo (ME2). A circulação colateral estava presente da ACD para a ACD ++/4+. A ventriculografia esquerda mostrou hipocontratibilidade nas paredes inferior e anterior, de moderada intensidade, com fração de ejeção de 50%.

O paciente foi medicado com clopidogrel 300 mg via oral, no dia anterior ao procedimento e estava em uso de ácido acetilsalicílico (AAS) 200 mg via oral ao dia. Foi iniciada a infusão de cloridrato de tirofibana (AGASTRAT<sup>®</sup>) intravenoso 12 horas pré-implante e mantida por mais 12 horas pós-implante. Após a recanalização mecânica da ACD com a guia Shinobi<sup>®</sup> 0,014", foi realizada a pré-dilatação das lesões proximal e distal com cateter-balão Wordpass<sup>®</sup> 2,0 x 20 mm, seguido do implante de stent EXPRESS<sup>®</sup> 2,75 x 24 mm na lesão distal e TAXUS Express<sup>®</sup> 3,0 x 24 mm na lesão proximal com sucesso, ambos liberados com 12 atmosferas (fig. 1). Foi então, posicionada a guia ATW<sup>®</sup> 0,014" na ADA, realizada a pré-dilatação da lesão com cateter-balão Wordpass<sup>®</sup> 2,5 x 20 mm, seguido do implante de stent INFINIUM<sup>®</sup> 3,0 x 33 mm, liberado com 13 atmosferas (fig. 2). O paciente evoluiu sem complicações e recebeu alta hospitalar com a prescrição de clopidogrel 75 mg ao dia por 6 meses e AAS 200 mg indefinidamente.

Após dois meses da primeira internação, foi realizado o implante dos stents Be-stent<sup>®</sup> 4,0 x 12 mm na lesão da ACX e AVE<sup>®</sup> 3,5 x 9 mm na lesão do Ramo ME2 com sucesso. Observou-se na coronariografia de controle pré-implante que o stent INFINIUM implantado na ADA mantinha o resultado inicial (fig. 2).

## Palavras-chave

Paclitaxel, reestenose coronariana, trombose coronariana, stents, contenedores.

Correspondência: Luciano Maurício de Abreu •

Rua Arminda de Lima, 480/171 - 07095-010 - Guarulhos, SP

E-mail: lucianoabreu@cardiol.br

Artigo recebido em 08/08/06; revisado recebido em 08/08/06; aceito em 05/10/06.

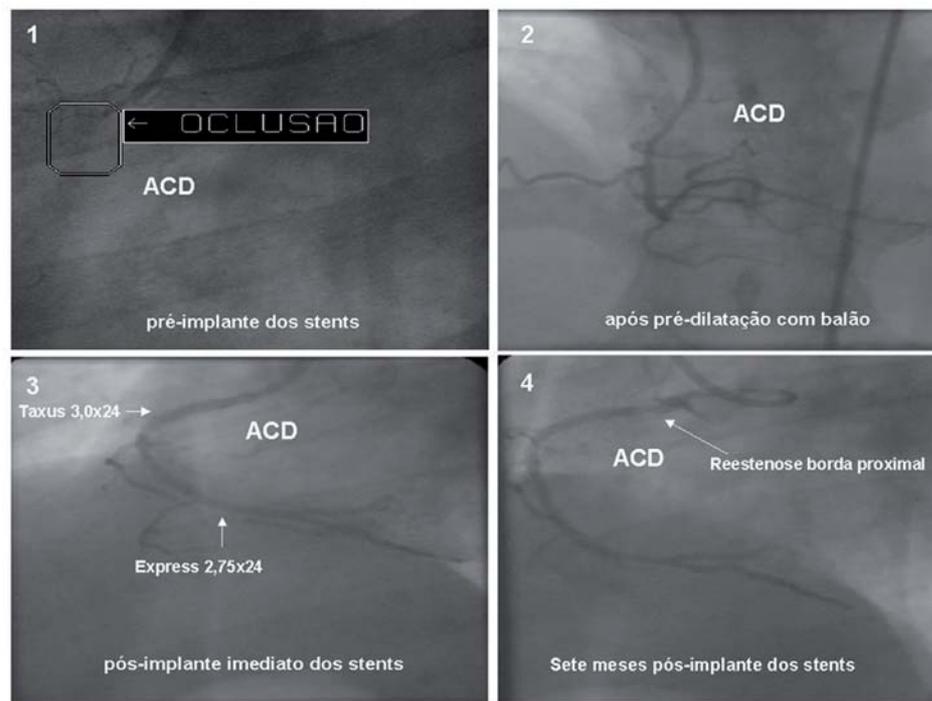


Fig. 1 - Coronariografia pré-implante(1), após pré-dilatação com balão(2), pós-implante imediato(3) e sete meses pós-implante dos stents TAXUS e Express(4).

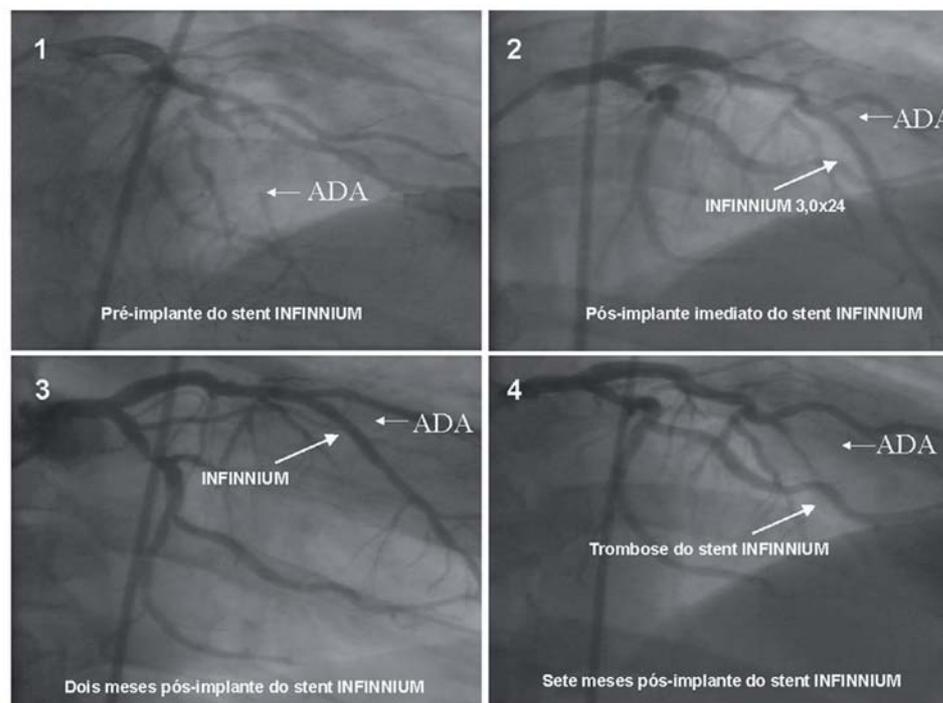


Fig. 2 - Coronariografia pré-implante(1), pós-implante imediato(2), dois meses pós-implante(3) e sete meses pós-implante do stent INFINIUM na ADA(4).

## Relato de Caso

Após sete meses da primeira internação, o paciente foi admitido com o diagnóstico de IAM anterior com mais de 12 horas de evolução, tratado com atenolol, aspirina, sinvastatina, enoxaparina e captopril. A coronariografia mostrou obstrução subtotal do stent INFINIUM com fluxo TIMI I e lesão obstrutiva focal de 90% na borda superior do stent TAXUS. Os stents convencionais implantados na ACX e ramo ME não apresentavam perda de resultado (figs. 1 e 2). A ventriculografia esquerda mostrou hipocontratibilidade anterior acentuada. O paciente evoluiu sem complicações e foi avaliado pela equipe da cirurgia cardíaca que indicou e programou cirurgia de revascularização miocárdica 60 dias após a alta hospitalar.

### Discussão

Trata-se do primeiro relato na literatura médica da trombose tardia pós-implante de stent INFINIUM e apresenta como singularidade, a reestenose do stent TAXUS sem a reestenose dos stents convencionais.

Iakovou e cols.<sup>5</sup> descreveram o padrão angiográfico de reestenose pós-implante de stent TAXUS e observaram a prevalência da localização da reestenose no corpo e bordas (72%), seguida da localização nas bordas (16%) e no corpo do stent (11%). Quando localizada nas bordas, observou-se o predomínio da proximal, que tem sido atribuído ao fluxo mais intenso nessa região do stent e conseqüente "lavagem" da droga, tornando-a mais vulnerável a reestenose. Os padrões de reestenose observados foram: focal (50%), difuso intra-stent (4%), proliferativo (25%) e obstrução total (21%)<sup>5,6</sup>.

No presente caso, a reestenose ocorrida no TAXUS foi focal na borda proximal, portanto, dentro dos padrões de reestenose relatados para esse tipo de stent.

Em relação ao INFINIUM o quadro clínico e angiográfico caracterizam uma trombose intra-stent tardia, sete meses pós-implante. O paciente fez uso de clopidogrel por seis meses e a trombose ocorreu 30 dias após a interrupção da medicação, não nos parecendo que a suspensão por si tenha sido a responsável por esta. Publicações recentes mostraram que a trombose intra-stent tardia ocorreu em 0,35 a 0,72% dos pacientes submetidos a implante de stents farmacológicos, na maioria das vezes após a descontinuação do clopidogrel, com intervalo de tempo entre a descontinuação e a trombose de 4 dias a 26 meses, sugerindo que um mecanismo adicional é responsável pelo fenômeno; possivelmente a hipersensibilidade tardia a um dos componentes desses stents<sup>2,4</sup>.

Pesquisa recente realizada no banco de dados do *Food and Drug Administration* (FDA) e do *Research on Adverse Drug/Device events and Reports* (RADAR) encontrou em 5.783 relatos sobre eventos adversos relacionados ao

implante de stents farmacológicos, 262 relatos de reações de hipersensibilidade que foram classificadas como prováveis em 13 e confirmadas por autopsias em 4 relatos de pacientes que tiveram morte relacionada com a trombose coronariana intra-stent tardia<sup>7</sup>.

A reação de hipersensibilidade pós-implante de stents farmacológicos pode ser devida à terapia antiplaquetária ou a componentes do stent (polímero, droga ou o metal).

As reações de hipersensibilidade a metais pesados (molibdênio e níquel) têm sido relatadas em 8% dos pacientes submetidos a implante de stent de aço inoxidável<sup>8</sup>. A hipersensibilidade a esses metais tem sido associada à reestenose, mas não à trombose, e o infiltrado eosinofílico não foi observado em exame histológico de artérias coronárias humanas, pós-implante de stents de aço inoxidável<sup>9</sup>. No presente caso é improvável que esse mecanismo tenha sido o responsável, pois foram implantados três stents convencionais e nenhum apresentou reestenose e um deles era o EXPRESS, plataforma do TAXUS.

O paclitaxel tem sido relacionado com reações de hipersensibilidade, mas a maioria dessas reações foram atribuídas ao veículo óleo de castor, não utilizado nos stents farmacológicos<sup>9</sup>. A ocorrência de uma reação de hipersensibilidade tardia ao paclitaxel no atual relato de caso é improvável, pois a droga nos stents TAXUS e INFINIUM é liberada totalmente em 30 e 48 dias pós-implante, respectivamente.

Os polímeros biodegradáveis e não biodegradáveis, quando aplicados aos stents convencionais, tem demonstrado reações de hipersensibilidade local e sistêmica pós-implante em artérias coronárias de porcos<sup>10</sup>. O TAXUS Express utiliza o polímero poly (styrene-b-isobutylene-b-styrene) e o INFINIUM utiliza três polímeros (poly dl-lactide-co-glycolide, poly vinyl pyrrolidone e poly lactide l-co-caprolactone), todos polímeros biodegradáveis.

Virmani e cols.<sup>9</sup>, em relato de óbito por trombose coronariana 18 meses pós-implante de stent CYPHER®, observou em exame histológico células gigantes em volta de fragmento de polímero que tinha se destacado do stent e numerosos eosinófilos na parede da artéria.

Portanto, podemos concluir que ocorreu uma trombose tardia do stent INFINIUM 30 dias após a descontinuação do clopidogrel, provavelmente relacionada à reação de hipersensibilidade tardia ao polímero do stent. Quanto à reestenose do stent TAXUS, nos parece tratar-se de um fenômeno local não relacionado as reações alérgicas.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

### Referências

1. Moreno R, Fernandez C, Hernandez R, Alfonso F, Angiolillo DJ, Sabate M, et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 45: 954-6.
2. Rodrigues AE, Mieres J, Fernandez-Pereira C, Vigo CF, Rodriguez-Alemparte M, Berrocal D, et al. Coronary stent thrombosis in the current drug-eluting stent Era: insights from the ERACI III trial. *J Am Coll Cardiol*.

- 2006;47:205-7.
3. Ong ATL, Mc Fadden EP, Regar E, Jaegere PT, Domberg RT, Serruys PW. Late Angiographic Stent Thrombosis(LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 2088-92.
  4. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcomes of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA.* 2006;293:2126-30.
  5. Iakovou I, Schmidt T, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoldi F, et al. Angiographic patterns of restenosis after paclitaxel-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:805-6.
  6. Mehran R, Dangas G, Abzaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation.* 1999;100:1872-8.
  7. Nebeker JR, Virmani R, Bennet CL, Hoffman JM, Samore MH, Alvarez J, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:175-81.
  8. Koster R, Kiehn M, Sommerauer M, Kähler J, Baldus S, Meinertz T. Nickel and Molybdenum contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis. *Lancet.* 2000;356:1895-7.
  9. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation.* 2004;109:701-5.
  10. van der Giessen WJ, Lincoff AM, Schwartz RS, van Beusekom HM, Serruys PW, Holmes DR, et al. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation.* 1996;94:1690-7.