

## Artigo Original

# Utilização minimizada de contraste na intervenção coronária percutânea guiada pelo ultrassom intravascular. Seguimento de 1 ano do estudo randomizado MOZART

José Mariani Jr.<sup>\*</sup>, Fernando Roberto De Fazzio, Fernando Luis Melo Bernardi, Breno de Alencar Araripe Falcão, Cristiano Guedes Bezerra, Antonio Esteves Filho, Paulo Rogério Soares, Sílvio Zalc, Roberto Kalil Filho, Pedro Alves Lemos Neto

Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

### INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

#### Histórico do artigo:

Recebido em 17 de janeiro de 2015

Aceito em 25 de agosto de 2015

#### Palavras-chave:

Ultrasonografia

Intervenção coronária percutânea

Meios de contraste

### RESUMO

**Introdução:** Recentemente, o estudo MOZART demonstrou que a utilização do ultrassom intracoronário (USIC) para guiar a intervenção coronária percutânea (ICP) diminui o volume de contraste utilizado no procedimento. Avaliamos a incidência de eventos adversos cardiovasculares tardios desses pacientes.

**Métodos:** Pacientes com risco para nefropatia induzida por contraste (NIC) ou para sobrecarga de volume, e com indicação de ICP, foram randomizados para procedimento guiado pela angiografia ou USIC, e acompanhados por um período de 1 ano.

**Resultados:** Incluídos 83 pacientes nos grupos ICP guiado por angiografia (n = 42) ou USIC (n = 41), sendo que 77,1% eram diabéticos e 44,6% tinham *clearance* de creatinina < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. As características clínicas e angiográficas não mostraram diferenças entre os grupos. A maioria tinha lesões tipo B2/C (89,8%) e uma mediana de dois stents foram usados (intervalo interquartil: 1,0-2,0 stents). O tempo de procedimento da ICP guiada por USIC foi 14 minutos maior do que no grupo guiado por angiografia (p = 0,006). No entanto, os grupos não diferiram em relação ao tempo de fluoroscopia ou à média de aquisições de imagem por procedimento. A NIC ocorreu em 19,0% vs. 7,3% (p = 0,26). No período de seguimento de 1 ano, 12% dos pacientes apresentaram algum evento cardiovascular maior, sendo dois óbitos (um para cada grupo), e não houve diferenças entre os grupos.

**Conclusões:** A estratégia de redução de contraste com a ICP guiada pelo ultrassom intravascular, em pacientes com risco para NIC ou sobrecarga de volume, mostrou-se segura a curto e longo prazos.

© 2015 Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Minimized contrast use with intravascular ultrasound-guidance percutaneous coronary intervention. One-year follow-up of the MOZART randomized study

### ABSTRACT

#### Keywords:

Ultrasonography

Percutaneous coronary intervention

Contrast media

**Background:** Recently, the MOZART study demonstrated that using intravascular ultrasound (IVUS) for guiding percutaneous coronary intervention (PCI) reduces the volume of contrast used in the procedure. The authors assessed the incidence of late adverse cardiovascular events in these patients.

**Methods:** Patients at risk for contrast-induced nephropathy (CIN) or volume overload were randomized to angiography-guided versus IVUS-guided PCI, and followed-up for a 1-year period.

**Results:** Eighty-three patients were included in the angiography-guided (n = 42) or IVUS-guided (n = 41) groups, of whom 77.1% were diabetics and 44.6% had creatinine clearance < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Clinical and angiographic characteristics did not differ between the groups. Most had type B2/C lesions (89.8%) and a median of two stents were used (interquartile range: 1.0-2.0 stents). The duration of IVUS-guided PCI was 14 minutes longer than the angiography-guided PCI group (p = 0.006). However, the groups did not differ regarding fluoroscopy time or mean image acquisitions per procedure. CIN occurred in 19.0% vs. 7.3% (p = 0.26). During the 1-year follow-up, 12% of patients had a major cardiovascular event, with two deaths (one in each group), and no differences were found between groups.

\* Autor para correspondência: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, bloco I, 3o andar, Hemodinâmica, CEP: 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.

E-mail: jose.mariani@incor.usp.br (J. Mariani Jr.).

A revisão por pares é de responsabilidade da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista.

**Conclusions:** The contrast reduction strategy with IVUS-guided PCI in patients at risk for CIN or volume overload was shown to be safe in the short and long term.

© 2015 Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

A nefropatia induzida pelo contraste (NIC) é uma complicação potencial dos procedimentos angiográficos, associada com pior prognóstico clínico, tanto a curto quanto a longo prazo.<sup>1</sup> Algumas estratégias têm sido testadas para reduzir a incidência de NIC, sendo a hidratação antes e após o procedimento considerada o mais importante esquema profilático neste cenário.<sup>2,3</sup> Curiosamente, até o momento, poucas são as táticas de prevenção direcionadas à redução do volume de contraste utilizado durante os procedimentos de angiografia.<sup>4,5</sup> Adicionalmente, estratégias para reduzir o volume de contraste também podem ser valiosas em pacientes em risco para sobrecarga de volume.

Recentemente, o estudo randomizado MOZART (*Minimizing cOntrast utiliZation With IVUS Guidance in coRonary angioplasty*) demonstrou que a utilização racional e intensiva do ultrassom intracoronário (USIC), associada a outras técnicas de redução de contraste, diminuiu significativamente o volume do agente iodado em intervenções coronarianas percutâneas (ICP).<sup>6,7</sup> Para tanto, a estratégia empregada naquele estudo prescrevia a utilização do USIC para substituir a angiografia em diversos passos do procedimento. No entanto, apesar de efetiva agudamente, não são conhecidos os efeitos dessa abordagem sobre os resultados clínicos de mais longo prazo após a intervenção coronária.

Neste estudo, apresentamos a evolução de 1 ano do estudo MOZART, objetivando analisar o impacto sobre a incidência de eventos cardiovasculares da ICP guiada por USIC.

## Métodos

A metodologia do estudo MOZART já foi previamente descrita<sup>6</sup> e será apresentada aqui brevemente. Trata-se de estudo randomizado, controlado, prospectivo, em paralelo, unicêntrico, conduzido de acordo com as normas regulatórias do Comitê de Ética e Pesquisa em seres humanos local. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido previamente ao procedimento.

A população arrolada para o estudo era constituída por pacientes encaminhados dos ambulatórios das especialidades cardiológicas do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que tinham indicação para realização de ICP eletiva e que possuíam risco para disfunção renal ou para sobrecarga de volume, definidos pela presença de um ou mais dos seguintes fatores: idade > 75 anos, diabetes melito, *clearance* de creatinina < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> ou rim único ou transplante renal prévio, insuficiência cardíaca ou disfunção ventricular esquerda (fração de ejeção < 45%), choque cardiogênico ou utilização de balão intra-aórtico. Os critérios de exclusão foram definidos como função renal pré-procedimento desconhecida; impossibilidade de realizar USIC no vaso-alvo, alergia ao contraste ou exposição a agentes nefrotóxicos nos últimos 7 dias.

Todos os pacientes foram submetidos à hidratação 12 horas antes e 12 horas após o procedimento, com 1 mL/kg de solução salina 0,9%, reduzida para 0,5 mL/kg para pacientes com risco para sobrecarga de volume. Os pacientes foram randomizados de forma não cega em

**Tabela 1**

Estratégias para a redução de volume de contraste durante a intervenção coronária percutânea

Utilizar as imagens do cateterismo diagnóstico realizado previamente para selecionar as melhores projeções de trabalho durante a intervenção, com o objetivo de evitar injeções desnecessárias para delinear a anatomia coronária no momento da ICP
Utilizar imagem de controle, pareada em monitor lateral, para auxiliar a visualização da anatomia durante o procedimento
Utilizar cateter guia de pequeno diâmetro (5 ou 6 F) sem orifício lateral
Utilizar seringa de injeção de pequeno volume (5 mL)
Sempre que possível, utilizar injeções com contraste diluído em salina ou sangue (1:1)
Todas as injeções devem ser realizadas durante aquisição angiográfica (não utilizar "teste" durante a fluoroscopia)
Antes da troca de dispositivos (balões e stents), retirar ou desprezar o conteúdo de contraste retido no interior da luz do cateter guia
O único contraste a ser utilizado durante todo o procedimento deve ser aquele depositado em volume previamente conhecido em uma cuba específica para permitir a contagem exata do volume total de contraste que foi utilizado durante a intervenção

ICP: intervenção coronária percutânea.

grupos, via sistema eletrônico, na razão 1:1, para realizar ICP guiada por angiografia ou ICP guiada por USIC.

Em ambos os grupos, foram utilizadas estratégias para redução do volume de contraste (tabela 1) e, no grupo dos pacientes que realizaram ICP guiada pelo USIC, os operadores foram encorajados a empregar o USIC no limite máximo de sua potencialidade, para reduzir ainda mais o uso de contraste durante o procedimento. Neste grupo, o USIC foi utilizado ao longo de toda a intervenção, para guiar todos os passos do procedimento substituindo, sempre que possível, a angiografia. A avaliação qualitativa e quantitativa da placa aterosclerótica, a definição da estratégia de preparo da lesão, a escolha do diâmetro e comprimento do stent, a necessidade de pós-dilatações e de implante de stents adicionais foram guiadas fundamentalmente pelos achados do USIC. Como objetivo final do procedimento neste grupo, esperava-se obter o implante ótimo do stent, por meio da aplicação das estratégias descritas.

## Definições

O *clearance* de creatinina foi calculado utilizando a creatinina do soro, por meio da equação de Cockcroft e Gault. A NIC pós-ICP foi definida como um aumento da creatinina > 0,5 mg/dL.

O presente estudo avaliou o impacto da ICP guiada pelo USIC na incidência de eventos cardiovasculares (óbito, infarto do miocárdio ou revascularização do vaso-alvo) 1 ano após o procedimento. O infarto do miocárdio foi classificado como espontâneo, pós-ICP ou revascularização miocárdica, ou relacionado à trombose de stent.

## Análise estatística

A análise final comparativa entre os grupos foi realizada conforme o princípio da "intenção de tratar".

Variáveis categóricas foram descritas por números absolutos e proporções, e comparadas pelo teste qui quadrado ou teste exato de

**Tabela 2**

Características clínicas, angiográficas e do procedimento

Características clínicas e angiográficas	ICP guiada por angiografia (n = 42)	ICP guiada por USIC (n = 41)	Valor de p
Idade, anos	64,5 ± 10,9	67,0 ± 9,9	0,32
Sexo masculino, %	57,1	61,0	0,83
Hipertensão arterial, %	100	97,6	0,57
Tabagismo, %			0,91
Passado	33,3	36,6	
Atual	7,1	4,9	
Diabetes melito, %	81,0	73,2	0,40
Revascularização cirúrgica prévia, %	16,7	14,6	> 0,99
ICP prévia, %	11,9	26,8	0,10
Quadro clínico, %			> 0,99
Angina estável/isquemia silenciosa	71,4	75,6	
Síndrome coronariana aguda	16,7	14,6	
Equivalente isquêmico*	11,9	9,8	
Creatinina sérica, mg/dL	1,1 (0,9-1,3)	1,2 (0,9-1,5)	0,40
Clearance de creatinina, mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	72,4 (47,2-89,9)	60,5 (43,9-73,1)	0,2
Clearance de creatinina < 60, mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	40,5	48,8	0,52
Vaso tratado, %			
Descendente anterior	52,4	34,1	0,10
Circunflexa	28,6	46,3	0,10
Coronária direita	35,7	22,0	0,21
Enxerto	2,4	9,8	0,21
Lesões em bifurcação, %	26,2	24,4	0,51
Calcificação moderada/grave, %	33,3	51,2	0,10
Pré-dilatação, %	57,1	68,3	0,41
Número de stents	2,0 (1,0-2,3)	2,0 (1,0-2,0)	> 0,99
Diâmetro do stent, mm	3,0 (3,0-3,5)	3,0 (2,8-3,5)	0,71
Extensão total dos stents, mm	33,0 (22,3-54,5)	32,0 (20,0-46,0)	0,51
Pós-dilatação, %	78,6	95,1	0,048

\* Insuficiência cardíaca ou arritmias documentadas e relacionadas à isquemia miocárdica.  
ICP: intervenção coronária percutânea; USIC: ultrassom intracoronário.

Fisher, quando apropriado. Variáveis contínuas foram descritas por média e desvio padrão, ou mediana e intervalo interquartil (IQ) e comparadas, respectivamente, pelo teste t de Student ou o de Mann-Whitney. Foi considerado significativo valor de  $p < 0,05$ .

## Resultados

Entre novembro de 2012 e setembro de 2013, 83 pacientes foram randomizados para ICP guiada por angiografia (n = 42) ou ICP guiada por USIC (n = 41). As características clínicas e angiográficas foram semelhantes nos dois grupos (tabela 2). Importante salientar o elevado risco clínico e a complexidade angiográfica deste grupo, devido à alta incidência de diabéticos (77,1%), em sua maioria portadores de doença coronariana estável (73,5%). A creatinina sérica da população do estudo foi de 1,13 mg/dL (IQ: 0,9-1,4 mg/dL), e 44,6% tiveram o clearance de creatinina calculado < 60,0 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. A maioria dos pacientes tinha lesões tipo B2 ou C (89,8%) e uma mediana de dois stents foram usados (IQ: 1,0-2,0 stents).

O volume total de contraste foi de 64,5 mL (IQ: 42,8-97,0 mL), variando de 19 a 170 mL, no grupo guiado por angiografia vs. 20,0 mL (IQ: 12,5-30,0 mL), variando de 3 a 54 mL, no grupo guiado por USIC ( $p < 0,001$ ). A razão volume de contraste/clearance de creatinina foi diferente entre os grupos (1,0 [IQ: 0,6-1,9] vs. 0,4 [IQ: 0,2-0,6];  $p < 0,001$ ). Contraste de baixa osmolaridade foi usado em todos os pacientes, exceto em um caso no grupo guiado pela angiografia, que foi tratado com um agente iso-osmolar.

O tempo de procedimento da ICP guiada por USIC foi significativamente maior do que no grupo guiado por angiografia (34,0 minutos [IQ: 18,5-54,5 minutos] vs. 48,0 minutos [IQ: 34,0-61,0 minutos];  $p = 0,006$ ). No entanto, os grupos não diferiram em relação ao tempo de fluoroscopia (12,2 minutos [IQ: 6,8-24,1 minutos] vs. 12,2 minutos

[IQ: 8,4-20,8 minutos;  $p = 0,51$ ) e nem à média de aquisições por procedimento (22,5 [IQ: 16,0-36,3] vs. 25,0 [19,0-32,5];  $p = 0,51$ ).

## Seguimento clínico

Os desfechos hospitalares e nos 4 meses iniciais de seguimento não foram diferentes nos dois grupos. O pico de creatinina sérica no grupo da ICP guiada por angiografia foi de 1,2 mg/dL (IQ: 1,0-1,5 mg/dL) vs. 1,3 mg/dL (IQ: 1,0-1,6 mg/dL) no grupo da ICP guiada pelo USIC ( $p = 0,40$ ). A NIC ocorreu em 19,0% no grupo da ICP guiada por angiografia e em 7,3% no grupo da ICP guiada por USIC ( $p = 0,26$ ).

No período de seguimento de 1 ano, 12% dos pacientes tiveram algum tipo de evento cardiovascular maior, sem diferenças significativas entre os grupos, o que reflete a segurança e a evolução favorável da fase inicial de acompanhamento desta população submetida à ICP guiada por USIC (tabela 3).

## Discussão

A população envolvida neste estudo caracterizava-se por ser de elevado risco clínico e angiográfico para eventos cardiovasculares maiores. Ambos os grupos eram constituídos principalmente por pacientes diabéticos, frequentemente portadores de lesões longas, calcificadas, bifurcadas, necessitando de múltiplos stents para o tratamento. Devido à estratégia de reduzir o uso de contraste nos dois grupos, os pacientes receberam volume menor que a média de 148 mL/procedimento empregada na instituição em pacientes com < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. A utilização do USIC durante a ICP permitiu redução adicional do volume de contraste, quando comparado com o grupo que realizou ICP guiada pela angiografia. A ICP guiada por USIC mostrou ser efetiva e segura, não acarretou maior uso de stents

**Tabela 3**  
Seguimento clínico\*

Eventos	ICP guiada por angiografia (n = 42)	ICP guiada por USIC (n = 41)	Valor de p
<b>Hospitalar</b>			
Óbito, %	0	0	NA
Infarto do miocárdio <sup>†</sup> , %	4,8	4,9	> 0,99
Revascularização do vaso-alvo, %	0	0	NA
Trombose do stent, %	0	0	NA
Pico de creatinina sérica, mg/dL	1,2 (1,0-1,5)	1,3 (1,0-1,6)	0,51
Aumento da creatinina sérica > 0,5, mg/dL	19,0	7,3	0,26
<b>1 ano seguimento</b>			
Óbito, %	2,3	2,4	> 0,99
Infarto do miocárdio <sup>†</sup> , %	7,1	2,4	0,65
Revascularização do vaso-alvo, %	2,3	4,9	0,65
Trombose do stent, %	0	2,4	0,54
Qualquer evento, %	11,9	12,1	> 0,99

\* Estimativa de Kaplan-Meier; <sup>†</sup> todos após intervenção; <sup>‡</sup> todos espontâneos. ICP: intervenção coronária percutânea; USIC: ultrassom intracoronário; NA: não aplicável.

e nem aumentou a incidência de eventos adversos em pacientes de alto risco ao longo do período de seguimento.

A ICP guiada por USIC mostrou ser 14 minutos mais longa e apresentou maior necessidade de pós-dilatação do stent, mas o número, o diâmetro ou o comprimento dos stents, bem como o tempo de fluoroscopia ou o número de aquisição de imagens, não mostraram diferenças entre os grupos. A maior duração dos procedimentos possivelmente resultou da aquisição e da interpretação das imagens do USIC.

Este estudo não foi desenhado para detectar eficácia clínica. No entanto, considerando as evidências existentes, que apoiam os benefícios da redução do volume de contraste, e a demonstração da segurança a curto e longo prazos na estratégia de redução do volume de contraste guiada pelo USIC, esta técnica pode ser adotada, especialmente nos grupos de alto risco, visto ser crescente o número de pacientes com doença aterosclerótica coronariana com suscetibilidade para NIC ou sobrecarga de volume.<sup>7</sup>

#### Limitações do estudo

Este estudo excluiu pacientes que não tinham função renal previamente conhecida, pacientes submetidos a cateterismo recente ou procedimentos *ad hoc*. Apenas os pacientes que tinham anatomia favorável à avaliação com USIC foram randomizados. É possível que a utilização de cateteres de USIC possa ter aumentado o custo do procedimento; por outro lado, a redução no volume de contraste e a eventual redução no número de complicações pode favorecer essa estratégia. Estudos randomizados prospectivos com maior número de pacientes e dedicados à eficácia clínica são desejáveis para avaliação do custo-benefício para utilização do USIC na ICP, especialmente em pacientes de risco para NIC ou sobrecarga de volume.

#### Conclusões

O uso criterioso e extensivo do ultrassom intravascular como principal ferramenta de imagem para guiar a intervenção coronária percutânea mostrou ser segura a curto e longo prazos, em pacientes com risco para nefropatia induzida pelo contraste ou sobrecarga de volume.

#### Financiamento

Este trabalho é um estudo investigacional parcialmente patrocinado pela *Boston Scientific Corporation*.

#### Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

#### Referências

1. James MT, Samuel SM, Manning MA, Tonelli M, Ghali WA, Faris P, et al. Contrast-induced acute kidney injury and risk of adverse clinical outcomes after coronary angiography: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6(1):37-43.
2. Hiremath S, Akbari A, Shabana W, Fergusson DA, Knoll GA. Prevention of contrast-induced acute kidney injury: is simple oral hydration similar to intravenous? A systematic review of the evidence. *PLoS One*. 2013;8(3):e60009.
3. Chen Y, Hu S, Liu Y, Zhao R, Wang L, Fu G, et al. Renal tolerability of iopromide and iodixanol in 562 renally impaired patients undergoing cardiac catheterisation: the DIRECT study. *EuroIntervention*. 2012;8(7):830-8.
4. Brown JR, Robb JF, Block CA, Schoolwerth AC, Kaplan AV, O'Connor GT, et al. Does safe dosing of iodinated contrast prevent contrast-induced acute kidney injury? *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3(4):346-50.
5. Nayak KR, Mehta HS, Price MJ, Russo RJ, Stinis CT, Moses JW, et al. A novel technique for ultra-low contrast administration during angiography or intervention. *Cathet Cardiovasc Interv*. 2010;75(7):1076-83.
6. Mariani Jr J, Guedes C, Soares P, Zalc S, Campos CM, Lopes AC, et al. Intravascular ultrasound guidance to minimize the use of iodine contrast in percutaneous coronary intervention: the MOZART (Minimizing cOntrast utilization With IVUS Guidance in coRonary angioplasty) randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2014;7(11):1287-93.
7. Mavromatis K. The imperative of reducing contrast dose in percutaneous coronary intervention - Editorial. *J Am Coll Cardiol Intv* 2014;7(11):1294-6.