

REESTENOSE CORONARIA: ESTAMOS PROTEGIDOS?

Revisão bibliográfica dos principais estudos e meta-análises sobre a efetividade dos stents revestidos com sirolimus.

Marines Bertolo Peres, Benito Bodanese, Indiamara Dal Magro¹, Landulfo Silveira Junior, Alfeu F. Ramos²

¹Mestrandos em Engenharia Biomédica - Univap/Unochapecó, mbperes@cardiol.br

²Professores do Mestrado de Engenharia Biomédica da Univap

Resumo- O impacto do uso de stents revestidos com drogas foi significativo na evolução da angioplastia coronariana transluminal percutânea. O desenvolvimento de novos biomateriais, a combinação de metais com drogas, e a seleção das drogas de maior efetividade para controle da reestenose intra-stent são desafio constante para a engenharia biomédica. O stent revestido com drogas, particularmente sirolimus, tem sido estudado em grandes *trials* e comparado com stents metálicos convencionais quanto aos efeitos adversos e índice de reestenose. Foram revisados estudos e meta-análises publicadas de 2000 a 2007 com o objetivo de avaliar os benefícios e a importância do uso de stents revestidos com drogas x stents convencionais na prevenção de reestenose e buscando informações quanto ao desenvolvimento de novos materiais e tecnologias para as endopróteses.

Palavras-chave: Stents, Angioplastia, Reestenose, Drogas

Área do Conhecimento: Medicina, Engenharia Biomédica

Introdução

Angioplastia com balão foi concebida como um método para tratar síndromes coronarianas agudas sem necessitar bypass cirúrgico. Inflar um balão no lúmen de uma artéria coronária resulta em expansão da artéria e em ruptura e rearranjo da placa aterosclerótica, assim alargando o lúmen estenótico [1].

A angioplastia coronária transluminal percutânea (PTCA) foi introduzida na prática clínica por Andréas Gruentzig em 1977 [2]. Entretanto a angioplastia com balão permaneceu limitada devido ao fechamento abrupto dos vasos que necessitaram 2 a 3 % de revascularização miocárdica de emergência, e a reestenose que requereu repetidas revascularizações em 30 a 50% dos pacientes [3]. Devido a estes resultados o conceito do uso de próteses endovasculares foi proposto e em 1985, Sigwart e colaboradores implantaram com sucesso stents nas coronárias de oito pacientes [4]. Em 1994 dois grandes *trials* mostraram a superioridade dos stents com respeito à reestenose [5].

Atualmente stents são usados em 80% a 90% dos pacientes e em 70% a 80% das lesões [1]. Eles são considerados a mais importante intervenção na cardiologia intervencionista após o desenvolvimento da angioplastia com balão [1]. A

evolução tecnológica permitiu o desenvolvimento de novas malhas metálicas com os mais diversos materiais, e revestimentos ativos e passivos com o intuito de reduzir os efeitos adversos do implante da endoprótese foram amplamente estudados, sendo até agora objeto de grandes estudos envolvendo milhares de pacientes.

O artigo apresenta uma revisão de vários estudos comparando stents revestidos com sirolimus (SRS) e stents convencionais, e os questionamentos observados em cada um deles.

Metodologia

A análise foi realizada em estudos publicados com estudo comparativo com stents recobertos com drogas (sirolimus, paclitaxel, rapamicina) publicados no período de 2000 a 2007, por pesquisa no portal Capes, nas Pubmed e Bireme e nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Artigos relacionados também foram analisados e utilizados para informações complementares.

Resultados

A reestenose permanece um grande obstáculo a ser vencido na angioplastia coronariana. Há pelo menos quatro razões óbvias que favorecem o uso de stents [1]:

- Stents reduzem as complicações precoces especialmente em pacientes com dissecação e eventos trombóticos;
- Eles são mais fáceis de usar do que a angioplastia com balão somente;
- Inserir um stent requer menos tempo;
- O índice de reestenose documentado tem sido menor do que o que ocorre com angioplastia com balão somente.

Com o uso de stents, o índice de reestenose diminuiu para 25% ou menos, dependendo do tipo de material ou da definição de reestenose [6]. Uma vez instalada a endoprótese, um processo local se inicia como reação à presença desta. O processo total pós-dilatação inclui quatro fases [1]:

- Recolhimento elástico precoce, que ocorre imediatamente após a dilatação.
- Formação de trombo mural nas primeiras quatro horas após a intervenção.
- Proliferação neointimal, iniciando com a fase inflamatória 2 – 4 dias após a intervenção quando o fator de crescimento derivado de plaquetas/fator de crescimento tecidual (PDGF/TGF) é liberado de grânulos alfa, resultando em modulação de células musculares lisas e proliferação. As células endoteliais migram para as bordas do ferimento.
- Mudanças geométricas crônicas, como o remodelamento do vaso.

O implante de stents, como rotina, tem mostrado melhor índice de sucesso e de resultados clínicos do que a angioplastia com balão em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM). Entretanto a restenose intra-stent e a re-occlusão do vaso permanece um problema clínico significativo, limitando o sucesso a longo prazo dos tratamentos percutâneos [7].

Os fatores acima citados (recolhimento elástico, formação de trombo no sítio de injúria, reação inflamatória, proliferação de células musculares lisas), associados à formação excessiva de matrix extra-celular levaram à busca de novas tecnologias, com a finalidade de prevenir ou minimizar tais efeitos. Assim a combinação de vários métodos foi proposta e passou a ser usada: stent, stent revestido com , stent e braquiterapia [6].

Com o advento da braquiterapia, vários estudos randomizados têm procurado mostrar que o método reduz a proliferação intimal (SCRIPPS, WRIST, GAMA I, LONG-WRIST). Recentemente também indicam que

a braquiterapia ainda não está definida e necessita de maiores investigações [6].

Estrutura do stent:

O aço inoxidável é o material mais freqüentemente utilizado para a fabricação de stents devido a suas propriedades mecânicas favoráveis. No entanto tem conhecida sua propriedade de induzir adesão plaquetária e ser potencialmente trombogênico. Por liberar pequenas quantidades de metal pesado, ele pode interagir com o sangue e células teciduais e desempenhar importante papel em iniciar a fase inflamatória [8]. Outros materiais como tântalo e nitinol têm sido testados a fim de reduzir essa resposta. No entanto, eles parecem não ter melhor performance clínica a longo prazo [6].

Vários revestimentos têm sido desenvolvidos para modificar a superfície externa do stent e melhorar sua biocompatibilidade. Os revestimentos passivos compreendem heparina, ouro, carbono, fosforilcolina, carbeto de silício [6]. Os revestimentos ativos compreendem drogas diversas com efeitos variados com o objetivo de reduzir a proliferação neointimal.

Requerimentos adicionais têm sido exigidos nas endopróteses em estudo dependendo de alguns fatores abaixo listados [9].

Forma e desenho do stent

• adaptabilidade da malha ao vaso
• Profundidade de penetração (injúria) da malha
• Tamanho das células utilizadas
• Máxima/mínima distância entre as hastes em passagens vasculares tortuosas.
• Máxima/mínima distância de difusão.

Agente ativo

• Manter a atividade farmacológica após esterilização
• Hidrofílico ou hidrofóbico
• Mecanismos de ação biológica
• Toxicidade/concentração – janela terapêutica
• Tipo e cinética do agente liberado
• Propriedades de difusão e convecção específicas (tamanho da molécula, ligação com proteínas, etc).

Lesão a ser tratada

• Excentricidade
• Calcificação
• Endotelização
• Composição da matrix
• Velocidade de ativação celular

Tabela 1 – Requerimentos adicionais e fatores que influenciam para a aplicação de um agente vascular ativo para aplicação de stents.

(Fonte: B. Heublein, R. Rohde, S. Barlach – Progress in Biomedical Research Vol 7, n. 4, Dez - 2002).

As drogas ativas mais utilizadas compreendem os grupos [9]:

- Com efeito principalmente anti-proliferativo (ex. paclitaxel, methotrexate, actinomicina, vincristina, c-mic antisense, angiopeptina),
- com efeito principalmente anti-inflamatório incluindo imunossupressão (ex. sirolimus, rapamicina, tacrolimus/FK506, ciclosporina, ou combinação de ambos).

A utilização de stents revestidos com sirolimus ou paclitaxel tem emergido como estratégia predominante em pacientes com doença arterial coronariana (DAC). Se há diferenças entre a eficácia e segurança do uso destes dois stents recobertos ainda não está claro [10]. Os efeitos a longo prazo de stents recobertos com sirolimus (SRS) não estão bem estabelecidos quando comparados com stents metálicos não revestidos SMNR [11]. Meta-análises realizadas com estudos comparando SRS x stents revestidos com paclitaxel [10] e SRS x SMNR [11] foram publicadas.

Em 2005 Kastrati, Alemanha, publicou meta-análise de seis grandes trials, incluindo 3669 pacientes, tendo como end-point a revascularização da lesão alvo, e concluiu que pacientes recebendo SRS tinham menor índice de reestenose que os pacientes que recebiam stents recobertos com paclitaxel [10].

O estudo PRISON II (2006) concluiu pela superioridade dos SRS em oclusão coronariana total, reduzindo o índice de reestenose angiográfica binária e reintervenção na lesão tratada [12].

Estes resultados são corroborados pelo estudo do Dr. Spaulding em 2006 (Paris) em um estudo que envolveu 712 pacientes [13]. Já a publicação pelo grupo do Dr. Sandhu (MayoClinic - 2007) envolveu 1213 pacientes e apontou para a superioridade dos stents recobertos com drogas quanto ao risco de trombose intra-stent quando comparado aos stents convencionais [14].

Outra meta-análise do grupo italiano do Dr. Paceri, publicada em 2007 (AHJ), envolvendo 2357 pacientes em 7 trials concluiu que stents

revestidos reduzem significativamente a necessidade de revascularização em pacientes com infarto agudo do miocárdio, sem mudanças no índice de morte ou reinfarto. Mas contestou a publicação Kastrati quanto ao aumento do risco de trombose intra-stent, afirmando não haver associação entre o uso de stents revestidos e trombose intra-stent [15].

O estudo SESAMI envolveu 320 pacientes com IAM e comparou SRS e stents convencionais, concluindo pela superioridade dos resultados quanto a reestenose quando o SRS foi utilizado para tratamento da lesão culpada, no seguimento de um ano.

O SIRS – 2006, comparou SRS e stent convencional mais braquiterapia onde 384 pacientes foram seguidos por 9 meses para avaliação de reestenose intra-stent. Concluiu pela superioridade clínica e angiográfica do SRS [16].

O estudo SESAMI envolveu 320 pacientes com IAM e comparou SRS e stents convencionais, concluindo pela superioridade dos resultados quanto à reestenose quando o SRS foi utilizado para tratamento da lesão culpada, no seguimento de 1 ano [17].

Em 2007 Kastrati [11] publicou meta-análise comparando o uso de SRS e stents metálicos convencionais, incluindo dados de 4958 pacientes num total de 14 trials randomizados, cujo end point foi morte por qualquer causa, seguido por ou reinfarto e morte, reinfarto ou reintervenção. A meta-análise levou à conclusão que não houve redução significativa para risco combinado de morte, reinfarto, ou reintervenção associada com o uso de SRS. Também não houve evidência significativa de redução no risco total de trombose com SRS e não-revestidos. No entanto observou-se leve aumento na tendência à trombose nos SRS após o primeiro ano. E conclui que o risco de trombose intra-stent é pelo menos tão grande quanto visto com stents metálicos convencionais. Evidenciou, no entanto haver sustentada redução na necessidade de reintervenção visto que houve redução da proliferação neo-intimal nos pacientes tratados com SRS

Em 2007 Win HK (Texas) publicou estudo envolvendo 3323 pacientes que receberam pelo menos um SRS, usando como critério de avaliação pacientes selecionados e não-selecionados para SRS com seguimento de 1 ano. O alerta lançado chama atenção da comunidade científica quando evidencia que pacientes geralmente excluídos dos estudos por alto risco cardíaco apresentam maior índice de efeitos adversos quando submetidos a implante de SRS no período da admissão até um ano. A trombose intra-stent ocorreu predominantemente neste grupo quando comparada aos pacientes que faziam parte do protocolo para implante do SRS [18]. Os médicos devem ter cautela quanto a

extrapolar benefícios dos stents recobertos com drogas em relação aos stents convencionais observados nos grandes trials quanto a cenários que ainda não tenham sido avaliados.

Considerando os diversos estudos analisados e seus correlatos, concluímos que o uso de SRS tem seu lugar na prática da cardiologia intervencionista quanto ao tratamento das lesões coronarianas oclusivas e sub-occlusivas, com resultados já amplamente testados e divulgados.

Um stent recoberto oferece a oportunidade de combinar propriedades mecânicas e biocompatibilidade de diferentes materiais, sendo um campo promissor para pesquisas futuras.

A biocompatibilidade associada às drogas aplicadas são úteis em reduzir a proliferação neointimal. Permanece em aberto a comprovação da real superioridade dos dispositivos disponíveis recobertos com drogas em relação aos dispositivos convencionais, a fim de justificar também o aumento no custo do procedimento ocasionado pelo uso destes.

Novos estudos com stents nano-recobertos [19], a liberação de moléculas através de microbolhas endovenosas com gás perfluorobutano [20,21], o uso de materiais biodegradáveis e bioabsorvíveis, e stents com drogas de diferentes formas de liberação são ainda objeto de estudos, e parte da tecnologia emergente no futuro das endopróteses.

Agradecimentos

Ao Professor Alfeu (UNIVAP), pelo apoio na decisão do tema.

Ao Engenheiro Eduardo Marua (Biotronik), pela sua contribuição na busca bibliográfica.

Referências

- Spencer B. King III, MD. **Why have stents replaced Ballons? Underwhelming evidence.** May -2003 Vol 138 Pg 842-843.

- Gruentzig AR, Siegenthaler WE. **Non-operative dilatation of coronary stenosis – Percutaneous transluminal coronary angioplasty.** N Engl J Med 1979;301:61-67.

- Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA, et al. **A comparison of directional atherectomy with coronary artery disease: The Caveat Study Group.** N Engl J Med. 1993; 329:221-225

- Georges BS, Woorhees III WD, Roubin GS, et al. **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.

- H.Wieneke. M.Haude, R. Erbel. **Stent Coatings – What are the real differences?** Progress in Biomedical Research May,2001

-J.J.R.M. **Bonnier.Stent Coating or brachytherapy? Their Future role in endovascular therapy of coronary artery disease.** Progress In Biomedical Research may 2000;229-232.

- Saia F, Lemos PA, Lee C, Arampatzis AC et al. **Sirolimus-eluting stent implantation in ST-elevation acute myocardial infarction – a clinical and angiographic study.** Circulation – 2003;21:1227-1229.

-Tracana RB, Souza JP, Carvalho GS. **Mouse inflammatory response to stainless steel corrosion products.** J Mater Sci. 1994; 5:596-600.

-B. Heublein,R. Rohde, S. Barlach – **Stents as carriers for applying a local active agent: the concept of the “drug-eluting stent”.**Progress in Biomedical Research Vol 7, n. 4, Dez – 2002

- Kastrati A, Dibra A, Eberle S, Mehili J, Suarez de Lezo J, Goy JJ, Ulm K, Schomig A et al. **Sirolimus-eluting stents vs paclitacel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials.** JAMA.2005 Aug 17;294(7):819-25.

-Kastrati A, Mehilini J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, KH, Menichelli M, Kelbaec A, Sabate M, Suttorp MJ, Baumgart D, Seyfarth M, Pfisterer ME, Schomig A. **Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents–.** N Eng J Med 2007 Mar 8;356(10):1030-9

- Suttorp MJ, Laarman GJ, Rahel BM, Kelder JC, Bosschaert MAR, Kiemeneij F, Berg JM, Bal ET, Rensing BJ, Eefting FD, Mast EG. **Primary stenting of totally occluded native coronary arteries II (PRISON II): a randomized comparison of bare-metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions.** Circulation 2006;114:921-8.