

Ponto de
Vista

9

A Prevenção Primária da Reestenose Coronariana com Stents Farmacológicos: A mudança de um paradigma na Cardiologia Intervencionista

Primary Prevention of Coronary Restenosis with Drug-Eluting Stents:
Change of a paradigm in Interventionist Cardiology

Adriano Caixeta, Leonardo Cogo Beck

Instituto do Coração – Fundação Zerbini (Brasília-DF)

Palavras-chave: Angioplastia coronariana, Stent, Reestenose

Key words: Percutaneous transluminal coronary angioplasty, Stent, Restenosis

Resumo

Os autores fazem, inicialmente, uma revisão dos possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos na reestenose coronariana, dando ênfase especial aos aspectos relacionados à reestenose intra-stent. Abordam, de forma sucinta, as várias estratégias utilizadas para diminuir a incidência de reestenose. Por fim, fazem uma revisão ampla a respeito do uso de stents farmacológicos para a prevenção primária de reestenose, suas limitações e perspectivas futuras, discorrendo sobre os tipos de plataformas, os polímeros e os agentes farmacológicos utilizados, além de trazerem os resultados dos principais estudos clínicos relacionados ao uso dos agentes sirolimus e paclitaxel.

Summary

Firstly, the authors review the possible physiopathological mechanisms involved in coronary restenosis with special focus on the aspects related to intra-stent restenosis. Secondly, they briefly approach the several strategies employed to reduce incidence of restenosis. Finally, they present a broad review of the use of pharmacological stents in the primary prevention of restenosis, its limitations and future perspectives as they debate on the types of platforms, polymers and the pharmacological agents employed herein. Moreover, they present the results of the principal clinical studies related to the use of the sirolimus and paclitaxel agents.

Introdução

Há quase três décadas, desde a introdução da angioplastia coronariana, o problema da reestenose pós-procedimento, ou a reobstrução da luz arterial alguns meses após a intervenção, instiga e preocupa sobremaneira os cardiologistas e os pesquisadores. As conseqüências da reestenose clínica são múltiplas e interferem, em última análise, na percepção da Intervenção Coronariana Percutânea (ICP) como um procedimento terapêutico definitivo. Os pacientes que evoluem com reestenose são forçosamente levados a conviver com sintomas recorrentes, com novas intervenções – algumas das quais requerendo cirurgia de revascularização do miocárdio –, re-hospitalizações, ocasionalmente infarto do miocárdio e afastamento de suas

atividades profissionais¹. Nos Estados Unidos, os gastos totais devido a sintomas recorrentes (reestenose) somam mais de 1 bilhão de dólares anualmente. Estima-se que em 2004 tenham sido realizados mais de 2 milhões de ICP em todo mundo, resultando aproximadamente em 250.000 novos casos de reestenose clínica².

Epidemiologia e fisiopatologia da reestenose coronariana

Nos últimos anos, grandes esforços foram concentrados na tentativa de entender a fisiopatologia da reestenose coronariana e inúmeras sugestões foram postas à prova na sua prevenção e no seu tratamento. Alguns investigadores acreditam

que o fenômeno da reestenose represente uma variante da clássica “resposta cicatricial à injúria”, onde o barotrauma (do balão, de um dispositivo ateroablativo ou stent) induz a uma lesão transmural na parede do vaso. Isto inicia um processo de trombose, inflamação, proliferação e produção de matrix extracelular, que ocorre em uma seqüência sobreposta umas às outras nos dias, semanas e meses que se seguem à intervenção.

Inicialmente acreditava-se que a hiperplasia intimal fosse o processo dominante na reestenose após a angioplastia com balão e aterectomia. O uso do ultra-som intravascular auxiliou na exata compreensão do processo multifatorial que causa a perda tardia na luz do vaso nos pacientes após as ICP. O mecanismo de reestenose após a angioplastia coronariana com balão é uma combinação de recolhimento elástico³, de remodelamento arterial negativo^{4,5} e de hiperplasia da neo-íntima^{6,7} (Figura 1). O remodelamento negativo, ou a constrição crônica na área de secção transversal do vaso, é responsável por mais de 75% da perda tardia da luz. Diferentemente, a perda no lúmen vascular em segmentos tratados com stents, por combater tanto o recolhimento elástico como o processo de remodelamento vascular, é o resultado apenas da hiperplasia da íntima^{6,8,9}. De fato, a formação do volume de neo-íntima é quatro vezes maior nas artérias tratadas com stents comparadas àquelas tratadas com balão (Figura 2).

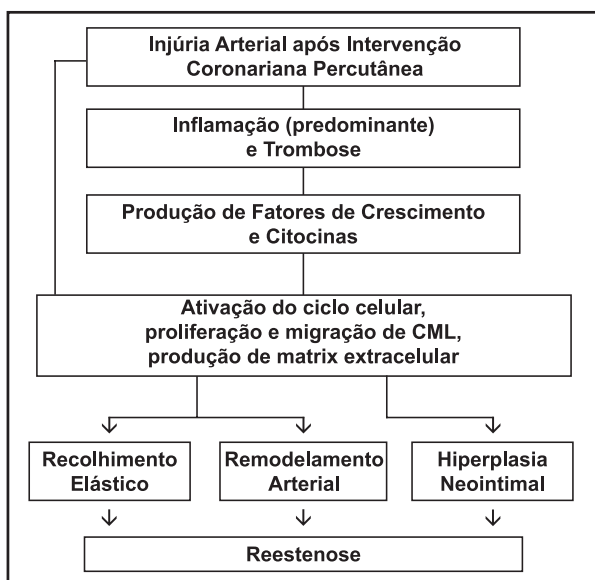


Figura 1
Mecanismos de reestenose após intervenção coronariana percutânea

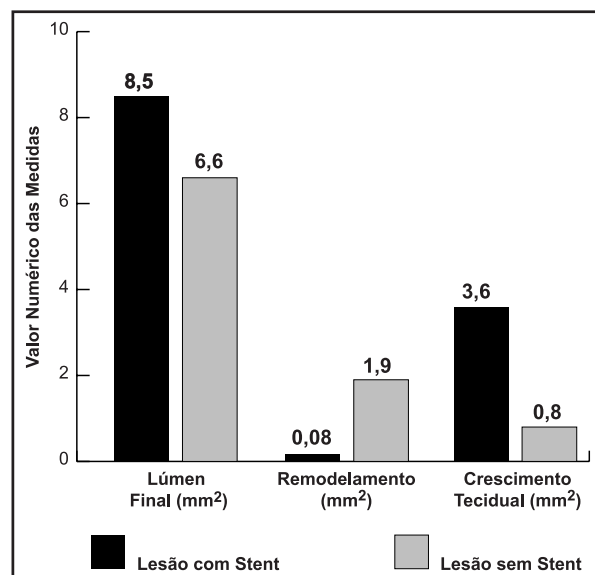


Figura 2
Resultados do ultra-som intravascular comparando lesões tratadas com e sem implante de stent

Do ponto de vista clínico, o implante de stent coronariano apresenta melhores resultados a curto e a longo prazos do que a angioplastia convencional com balão¹⁰. A otimização na técnica de implante de stent coronariano, incluindo stents de mais baixo perfil, sua liberação no leito vascular com altas pressões^{11,12} e melhorias nos regimes de antiagregação plaquetária, resultaram na redução das taxas de complicações agudas após o procedimento¹³. Embora o implante de stent tenha reduzido os índices de reestenose quando comparado ao balão, a reestenose intra-stent ainda ocorre entre 15%-20% em lesões coronarianas mais simples e entre 30%-60% dos pacientes com lesões complexas (ex: vasos finos, lesões difusas e lesões em bifurcação).

Dados de estudos experimentais e análise histológica de segmentos arteriais post mortem em humanos trouxeram alguma compreensão do mecanismo celular da reestenose intra-stent. O estímulo para o processo de reestenose é uma combinação de denudação endotelial, trauma mecânico e desarranjo nas camadas média e adventícia do vaso. Existe uma reação inflamatória localizada nas estruturas do stent, cuja gravidade é diretamente proporcional ao trauma à parede arterial^{7,14,15}. Esta lesão mecânica à parede do vaso estimula a migração de células musculares lisas (da camada média) e de miofibroblastos (da camada adventícia) para a camada íntima onde se proliferam^{16,17}. As camadas do vaso, expostas, facilitam o contato com fatores circulantes do sangue, estimulando a hiperplasia da íntima.

Análises histopatológicas de fragmentos retirados de aterectomia direcionada em pacientes com reestenose intra-stent precoce mostram o predomínio de células musculares lisas. Semanas ou meses após, a celularidade diminui e a matrix extracelular (proteoglicanos e colágeno) é o componente predominante na lesão reestenótica.

A proliferação de células musculares lisas correlaciona-se diretamente com o grau de trauma vascular produzido pelo implante do stent⁷. Estudos histopatológicos, extraídos de artéria coronária de humanos e de modelos de reestenose em coelhos, descrevem uma reação inflamatória mais prolongada, uma proliferação celular mais evidente e um grau de hiperplasia intimal maior após implante de stent do que o encontrado após a angioplastia com balão¹⁸⁻²⁰. Os distintos achados histopatológicos encontrados nos dois tipos de trauma (balão ou stent) justificar-se-iam pelas diferenças mecânicas impostas à parede arterial: as estruturas do stent produzem um trauma local profundo e um estiramento crônico à parede do vaso; enquanto que o trauma relacionado ao balão, embora possa ser profundo, tende a ser transitório e focal, com o predomínio de dissecação em vez do estiramento circunferencial.

Partindo dos conhecimentos acumulados a respeito dos mecanismos celulares e moleculares da reestenose, uma lista interminável de conceitos, estratégias, dispositivos (aterectomias, excimer laser, braquiterapia, entre outros) e drogas foram testados nos últimos anos. Desta lista, apenas o uso da braquiterapia intracoronariana resultou em redução das taxas de reestenose, ocasionando, porém, alarmante incidência de trombose tardia²¹ (além dos 30 dias após a intervenção) e reestenose de bordos nos limites da área de irradiação. Essas limitações da braquiterapia despertaram a pesquisa e o desenvolvimento de outro método, direcionando o interesse para a prevenção, em vez do tratamento, da reestenose.

Mais recentemente, os stents farmacológicos (*drug-eluting-stents*) surgiram como uma opção terapêutica efetiva na redução das taxas de reestenose intra-stent, mudando definitivamente os rumos da cardiologia intervencionista.

O presente artigo discutirá as principais informações pré-clínicas e clínicas disponíveis sobre a prevenção primária da reestenose com os stents farmacológicos, suas limitações e perspectivas futuras.

Fundamentos no uso dos stents farmacológicos

A experiência com a administração sistêmica de medicamentos na prevenção da reestenose, como agentes antiplaquetários, anticoagulantes, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina, hipolipemiantes e anticoagulantes, provou-se quase que universalmente negativa²². Paradoxalmente, esses agentes foram previamente testados em animais e mostraram-se benéficos. A explicação mais plausível que fundamenta as repetidas falhas desses medicamentos em humanos é a de que esses agentes não atingiam concentrações ideais no local da lesão vascular, sem aumentar os riscos de seus efeitos colaterais sistêmicos. Partindo desse princípio, a administração local oferece vantagens por aplicar o fármaco no ponto exato da lesão, determinando, portanto, altas concentrações da substância ativa com baixas ou desprezíveis concentrações sistêmicas. Nesse sentido, a combinação ideal disporia de um agente com propriedades antiproliferativas adicionado a um stent metálico convencional – um bloqueando o recolhimento elástico e o remodelamento, enquanto o fármaco, com concentração e tempo de administração desejável, inibiria a hiperplasia intimal²³. A partir desse conceito, foram desenvolvidos os stents farmacológicos.

Propriedades ideais de um stent farmacológico

Os três componentes de um stent farmacológico – o stent, o veículo carreador e o medicamento – devem-se integrar sincronicamente nas suas tarefas. A segurança e eficácia do stent farmacológico dependem de uma delicada combinação do polímero, do fármaco e da sua cinética de liberação.

O stent

O stent coronariano deve apresentar algumas características fundamentais: (1) expansibilidade e equidistância simétrica das hastes, fornecendo uma distribuição axial e radial homogênea do medicamento no leito vascular; (2) adequada conformabilidade para uma perfeita justaposição stent-artéria; (3) boa radiopacidade para a precisa liberação da endoprótese e (4) manutenção da acessibilidade a ramos laterais em bifurcação.

O polímero

O veículo carreador do medicamento é provavelmente o componente do stent farmacológico menos conhecido e compreendido pelos cardiologistas. Esses veículos agem como

reservatórios para os medicamentos. Os polímeros podem ser naturais ou sintéticos, biodegradáveis ou não-biodegradáveis. Idealmente é necessário que os polímeros preencham alguns pré-requisitos: (1) não promovam inflamação local; (2) não sejam trombogênicos; (3) tolerem o estresse mecânico durante o implante – sem alterar suas propriedades físicas e biológicas e (4) permitam fácil esterilização e acondicionamento.

O ponto de maior interesse que envolve os polímeros, todavia, é o seu preciso controle na cinética de liberação do medicamento (dose e tempo). Assim, polímeros que carregam medicamentos com propriedades predominantemente antiinflamatórias permitiriam a liberação da droga nos primeiros dias após a lesão; por outro lado, polímeros que veiculam fármacos com ação antiproliferativa liberariam-nos durante um maior período de tempo (semanas ou meses). Desta forma, às necessidades de liberação do fármaco associar-se-iam as propriedades do polímero, atendendo as diferentes fases celulares e biológicas da reestenose.

Os principais polímeros utilizados são o ácido poli-L-láctico (sintético biodegradável), fibrina (natural e biodegradável), fosforilcolina (natural não-biodegradável) e de politetrafluoretileno (sintético e não-biodegradável).

Os agentes

Há quatro classes de agentes com propriedades de inibição da hiperplasia neo-intimal (Quadro 1)²⁴. Os agentes também devem preencher alguns critérios básicos: (1) alvo de ação bem estabelecido e conhecido; (2) conhecidas farmacocinética e

farmacodinâmica; (3) estabelecida separação entre dose terapêutica e dose tóxica; (4) constância de ação terapêutica, mesmo em diferentes pacientes e condições anatômicas; (5) baixa toxicidade local e sistêmica; (6) estabilidade aos processos de esterilização e acondicionamentos e (7) boa relação custo-efetividade²⁵.

O efeito clínico do stent farmacológico é altamente dependente de cada um dos componentes do complexo plataforma/veículo/ agente, assim como a interação entre esses elementos²⁴. Assim, diferentes stents farmacológicos, às vezes com o mesmo agente, mostram habilidades distintas em reduzir a reestenose. Por ora, vários stents farmacológicos se mostraram ineficazes em reduzir a hiperplasia neointimal. Entre esses, o agente QP-2 (Taxol) na plataforma QuaDS-QP²⁶, o agente paclitaxel ligado diretamente ao stent (*direct binding*)²⁷, a Actinomicina-D²⁸, o Batimastat, o Tacrolimus²⁹ e o Ácido micofenólico³⁰.

O sirolimus (*polymer-coated sirolimus*) e o paclitaxel (*paclitaxel-eluting stent*) poliméricos são os stents farmacológicos com maior uso clínico atualmente, com nove estudos randomizados comparando os efeitos desses dispositivos com os dos stents convencionais (Tabela 1). O sirolimus (CypherTM - Cordis Corporation, a Johnson & Johnson Company, Warren, NJ) está disponível para uso clínico no Brasil desde abril de 2002 e o paclitaxel (TaxusTM - Boston Scientific) desde abril de 2003. No ano de 2003 (CENIC – Central Nacional de Dados em Intervenção Cardiovascular) foram implantados no Brasil um total de 23330 stents, dos quais 7,63%

Quadro 1

Abordagens farmacológicas possíveis na prevenção da reestenose

Antiproliferativos	Imunomoduladores Antiinflamatórios	Inibidores de migração/ Moduladores de CML	Reendotelização
Paclitaxel	Sirolimus e Análogos	Batimastat	VEGF
QP-2	Tacrolimus	Inibidor Propil hidoxilase	17-β estradiol
Actinomicina-D	Corticóides	Halofuginone	Inibidor Tkase
Sirolimus e Análogos	Tranilast	Inibidor C-proteinase	BCP 671
Vincristine	Ácido Micofenólico	Inibidor Metaloproteinase	Doador NO
Mitomicina	Inferferon γ 1b	Probucol	Anticorpos CPE
Metotrexate	Leflunomide		
Estatinas	Mizoribine		
Antisense c-myc	Ciclosporina		
Angiopeptina	Bifosfonatos		
RestenASE	Biorest		
1-cloro-deoxiadenosina			
PCNA ribozyme			
Celecoxib			

CML=Células musculares lisas; CPE=Células progenitoras endoteliais.

Adaptado de Grube et al. 2004.

Tabela 1

Eventos clínicos e reestenose nos estudos clínicos randomizados com sirolimus e paclitaxel*

Estudo	Morte (%)		Infarto do Miocárdio (%)		RLA (%)		Eventos Totais (%)		Reestenose Angiográfica (%)	
	SF	SNF	SF	SNF	SF	SNF	SF	SNF	SF	SNF
Sirolimus										
RAVEL	1,7	1,7	3,3	4,2	0	22,9	5,8	29,7	0	26,3
SIRIUS	0,9	0,6	2,8	3,2	4,1	16,6	7,1	18,9	8,9	36,3
C-SIRIUS	0	0	2,0	4,0	4,0	18,0	4,0	18,0	2,3	51,1
E-SIRIUS	1,1	0,6	4,6	2,3	4,0	20,9	8,0	22,6	5,9	42,3
Paclitaxel polimérico										
TAXUS I	0	0	0	0	0	10,0	3,2	10,0	0	10,3
TAXUS II	0	0,8	3,1	5,3	4,2	14,4	10,4	21,7	7,1	21,9
TAXUS IV	1,4	1,1	3,5	3,7	3,0	11,3	8,5	15,0	7,9	26,6
TAXUS VI	0	0,9	6,1	8,2	6,8	18,9	16,4	22,5	12,4	35,7
Paclitaxel não-polimérico										
ASPECT	0,9	0	2,6	1,7	6,8	3,4	8,5	5,2	8,0	27,3
ELUTES	0,7	0	1,3	0	7,2	15,8	9,9	18,4	13,1	21,6
DELIVER	1,0	1,0	1,4	1,0	5,2	6,8	6,6	8,6	16,7	22,4
PATENCY	0	3,8	0	0	12,5	19,2	12,5	23,1	38,1	35,5

SF= stent farmacológico; SNF= stent não-farmacológico; RLA= revascularização da lesão alvo; Eventos Totais= eventos cardiovasculares combinados de morte, infarto do miocárdio e RLA.

* Dados relativos à evolução clínica e angiográfica de 6 a 12 meses, dependendo do estudo. Adaptado de Morice et al. 2002.

foram stents farmacológicos³¹. Atualmente, cerca de 90% dos stents implantados nos Estados Unidos são farmacológicos (CypherTM ou TaxusTM)³². As principais informações derivadas de estudos randomizados e outros estudos clínicos com sirolimus e paclitaxel são apresentadas a seguir. Numerosos outros stents farmacológicos têm sido testados com resultados promissores e serão sumariamente discutidos em seção à parte.

Sirolimus

Sirolimus (originalmente conhecido como rapamicina) é um antibiótico macrolídeo com potente ação imunossupressora e antimitótica. Na sua formulação oral, é utilizado como imunossupressor na prevenção de rejeição de transplante renal. O sirolimus bloqueia a progressão do ciclo celular da fase G0 para a S (efeito citostático) e a expressão de citocinas pró-inflamatórias, inibindo a proliferação celular. Sua ação é mediada pela ligação com um receptor intracelular (FKBP12), formando o complexo rapamicina-FKBP12. Este complexo inibe uma quinase denominada mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*), componente-chave como regulador do ciclo celular³³.

Estudos preliminares em modelos animais indicaram substancial redução da hiperplasia intimal sem efeitos sistêmicos. O primeiro estudo piloto utilizando o stent com sirolimus em humanos (FIM: *First-in-Man*) foi realizado em dois centros experientes (Dante Pazzanese, em São Paulo e Toraxcenter em Rotterdam, na Holanda)³⁴. Foram testadas duas formulações de liberação do fármaco. Ambas continham 140µg/cm² de sirolimus, mas com cinética de liberação distinta (liberação rápida: <15 dias de liberação e liberação lenta: >28 dias de liberação). As lições tiradas do estudo FIM^{34,35} podem ser assim sumarizadas: 1) os resultados angiográficos e ultra-sonográficos mostram marcada redução da reestenose, da perda tardia, e da percentagem do volume de obstrução; 2) a evolução clínica mostra também reduzida necessidade de revascularização da lesão-alvo (RLA) e revascularização do vaso-alvo (RVA), e 3) os resultados angiográficos, os do ultra-som intravascular (USIV) e os clínicos são duráveis e com manutenção da eficácia. No seguimento de 4 anos houve apenas 0,1mm de perda tardia** intra-stent no grupo de liberação lenta e de 0,3mm no grupo de liberação rápida, determinando, pelo USIV, obstrução de 5,7% e 9,1%, respectivamente³⁶.

* O registro de dados na CENIC (Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista) é espontâneo. Portanto, os dados totais do número de stents convencionais e farmacológicos implantados no Brasil estão subestimados por subnotificação. Estima-se que no ano de 2004 foram realizadas mais de 50000 ICP em todo país.

** Perda Tardia ou *late loss* – Medida da análise angiográfica quantitativa que traduz o grau de hiperplasia da neo-íntima após

intervenção coronariana percutânea. É quantificada pela diferença entre o diâmetro da luz arterial ao final do procedimento e o mesmo diâmetro no seguimento angiográfico tardio. Medida muito utilizada na era dos stents farmacológicos para quantificar o efeito antiproliferativo absoluto do medicamento. Desta forma, mesmo com um número reduzido de pacientes, pode-se comparar o efeito de um stent farmacológico nos diferentes subgrupos clínicos e anatômicos ou mesmo o efeito antiproliferativo entre diferentes agentes.

A publicação dos primeiros resultados do estudo FIM representou um grande marco e mudança de conduta clínica na cardiologia intervencionista mundial.

Até o momento, quatro estudos randomizados compararam a evolução dos pacientes submetidos a implante de stents com sirolimus e stents convencionais (Tabela 1)³⁷. Morice et al.³⁸ reportaram o primeiro estudo randomizado, RAVEL (*The Randomized Study with the Sirolimus-Eluting Bx Velocity™ Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesion*), comparando o stent com sirolimus versus stent convencional. Este estudo incluiu 238 pacientes com lesões não complexas em dezenove centros. Denominado de “estudo zero” (*zero study*), no seguimento clínico de 6 meses a reestenose angiográfica, a perda tardia, a RLA e trombose do stent foram inexistentes nos 120 pacientes tratados com o Cypher™. Em três anos, a sobrevida livre de nova RLA foi de 95% no grupo com sirolimus e de 85,6% no grupo controle ($p=0,01$)³⁹. O estudo SIRIUS⁴⁰ (*Sirolimus-Eluting Bx Velocity™ Balloon Expandable Stent*), realizado em cinquenta e dois centros nos Estados Unidos, randomizou 1101 pacientes para a utilização de sirolimus ou stent convencional; os achados confirmaram de maneira contundente a eficácia do sirolimus polimérico. Neste estudo, envolvendo pacientes e lesões mais complexas do que os estudos anteriores, o implante de stent com sirolimus reduziu em 91% a hiperplasia intimal quantificada pelo USIV. Embora os resultados do SIRIUS não tenham sido “perfeitos” como os do RAVEL (houve incidência maior de reestenose na borda proximal do stent, provavelmente relacionada a cuidados na técnica de implante), os resultados do seguimento de 2 anos⁴¹ mostram menor incidência de eventos cardiovasculares e RLA no grupo tratado com sirolimus (89,6% vs 75,3% e 93,9% vs 78,1%, $p<0,001$).

Paralelamente, dois outros estudos randomizados, juntos denominados “NEW SIRIUS” foram iniciados simultaneamente na Europa (E-SIRIUS)^{42,43} e no Canadá (C-SIRIUS)⁴³ (Tabela 1). Em alguns aspectos, os pacientes nestes estudos foram mais complexos que os do SIRIUS, com vasos de mais fino calibre e maior comprimento das lesões. No entanto, a evolução angiográfica (perda tardia e reestenose) e clínica de 9 meses mostrou melhores resultados do stent com sirolimus. Desta forma, com o implante do stent com sirolimus, mesmo em lesões mais complexas, espera-se uma reestenose binária $\approx 5\%$.

O estudo RESEARCH⁴⁴ (*The Rapamycin Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital study*), não-randomizado, prospectivo e realizado em um único centro, incluiu pacientes de maneira prospectiva, não-selecionada e irrestrita submetidos a implante de stent com sirolimus. Os resultados do seguimento de 1 ano dos primeiros 508 pacientes tratados exclusivamente com o Cypher™ foram comparados com 450 pacientes submetidos a implante de stent convencional no período imediatamente antes da introdução dos stents farmacológicos. O uso de stent com sirolimus reduziu em 38% o risco de eventos cardíacos maiores (9,7% vs 14,8%; $p<0,01$), principalmente devido à redução no risco de nova intervenção (3,7% vs 10,9%; $p<0,01$).

O maior estudo utilizando o stent Cypher™ (e-Cypher) envolveu 275 centros em todo o mundo (18 centros no Brasil), estudando de maneira prospectiva, através de inclusão eletrônica, os pacientes que receberam o stent na prática diária – incluindo IAM, lesões em ponte de safena, lesões difusas, reestenose intra-stent, etc. Até então, foram incluídos no registro 12108 pacientes; o seguimento clínico de 6 meses mostrou a incidência de eventos clínicos combinados (IAM, morte e RLA) em apenas 2,5% dos pacientes. Neste registro, é digno de nota o baixo índice de nova intervenção em 6 meses (apenas 1%)⁴⁵, traduzindo, mais uma vez, os benefícios clínicos do implante de stent com sirolimus em pacientes não-selecionados e de alto risco para reestenose.

Paclitaxel

O paclitaxel é um agente natural obtido por processo semi-sintético. Na década de 60, seu princípio ativo, retirado do extrato cru da casca de uma árvore da família das taxáceas do Pacífico, a *taxus brevifolia*, demonstrou a sua ação citotóxica contra vários tipos de tumores^{46,25}. Atualmente, o paclitaxel é um agente antineoplásico utilizado no tratamento de alguns tipos de câncer, mais frequentemente câncer de mama e ovário. Possui um potente efeito inibidor da replicação celular, bloqueando o ciclo celular nas fases G2 e M, ligando-se à porção N-terminal do peptídeo da cadeia beta da tubulina, principalmente no formato de microtúbulos. Estes se tornam, então, extremamente estáveis e disfuncionais, causando morte celular por desarranjo na dinâmica dos microtúbulos, imprescindível para a divisão celular e para os processos vitais interfases.

Após a sua comprovada eficácia em reduzir a hiperplasia intimal em estudos animais, o paclitaxel, sob a forma de stent farmacológico, tem sido investigado por vários centros, utilizando diferentes tipos de plataformas em duas preparações: o stent polimérico (stent com polímero contendo o fármaco) e não-polimérico (o paclitaxel é aplicado na superfície do stent sem o uso do polímero). Os principais estudos clínicos utilizando o stent polimérico e não-polimérico estão sumarizados na Tabela 1. Até o momento, os benefícios clínicos utilizando o stent com paclitaxel não-polimérico são contraditórios. Enquanto o *European Evaluation of Paclitaxel Eluting Stent trial*⁴⁷ (ELUTES) e o *ASian Paclitaxel-Eluting stent Clinical Trial*⁴⁸(ASPECT) mostraram significativa e dose dependente diminuição da reestenose, o maior estudo randomizado envolvendo 1029 pacientes, DELIVER-I, (*RX Achieve Drug-Eluting Coronary Stent System In The Treatment of Patients With de novo Native CoronaRy lesions*) falhou em demonstrar qualquer benefício deste stent não-polimérico.

Os estudos randomizados utilizando o stent com paclitaxel polimérico estão representados na Tabela 1^{37,49,50}. No total, mais de 2300 pacientes foram incluídos no programa TAXUS (estudos TAXUS I, II, IV e VI utilizando o stent TaxusTM). De forma geral, houve uma marcada redução na proliferação neointimal e na reestenose binária no grupo tratado com paclitaxel, determinado uma taxa de RLA que variou de zero a 12,4%, significativamente menor do que no grupo-controle. A apresentação recente do estudo TAXUS VI⁵¹ mostrou, de maneira pioneira, o benefício dos stents farmacológicos em pacientes de mais alto risco para reestenose (mais de 50% das lesões eram complexas, o comprimento médio da lesão >20mm e em 38% dos casos utilizou-se stents múltiplos). Mesmo neste cenário desfavorável, o stent TaxusTM mostrou benefício em reduzir a reestenose binária em 72% e a RLA em 61% quando comparado ao controle.

O registro WISDOM⁵² (*Web-based taxus Intercontinental obServational Data transitiOnal registry prograM*) compilou de maneira prospectiva 778 pacientes portadores de lesões não-selecionadas submetidos a implante do stent TaxusTM. Os resultados refletem os dados do programa TAXUS; o acompanhamento clínico de 6 meses, apesar de não ideal (235 pacientes), mostra a taxa de eventos maiores (IAM, morte e RLA) de 4,3% e baixas taxas de nova intervenção de 3%.

Novas drogas e perspectivas

Os stents com sirolimus e paclitaxel representam a maior experiência clínica acumulada e são os únicos stents farmacológicos disponíveis para uso clínico no momento. No entanto, dezenas de dispositivos com diferentes plataformas e novos fármacos estão sendo testados em diferentes estágios de investigação, entre os quais, os análogos do sirolimus: o everolimus e o biolimus. Os estudos FUTURE I e II⁵³, utilizando um polímero bioabsorvível com o fármaco everolimus, mostraram expressiva diminuição da hiperplasia neointimal e da reestenose binária. Da mesma forma, o implante de stent com biolimus mostrou-se eficaz em reduzir significativamente a reestenose angiográfica. Outros resultados preliminares, utilizando os fármacos ABT-578 e 17 β estradiol, mostraram-se também favoráveis e bastante promissores. Além do surgimento de novos fármacos, existe um grande esforço e investimento no desenvolvimento de novas plataformas e veículos carreadores de fármacos. Os stents biodegradáveis⁵⁴, recentemente apresentados pela empresa BiotronikTM são constituídos por uma plataforma metálica de liga de magnésio, com todas as propriedades mecânicas favoráveis do aço inoxidável, atóxica e que permanecem no leito vascular por apenas 60 dias, sendo, então, degradados. No futuro, portanto, a combinação de um stent metálico biodegradável com um polímero bioabsorvível carreando um fármaco com propriedades imunossupressoras potentes seria o ideal.

Há poucos meses, outra opção testada em estudo de fase I, são os polímeros com liberação direcionada do fármaco (*Conor Medsystems Paclitaxel Stent*TM). Nesta arquitetura, os polímeros são concebidos, conforme desejado, a direcionarem o medicamento apenas para a parede do vaso (mural), para a luz do vaso (luminal) ou ambas (bidirecional). Nesse princípio, o estudo PISCES⁵⁵ demonstrou a viabilidade de prescrição do paclitaxel em doses mais baixas que o usual, conquanto direcionadas para a parede do vaso. Dessa maneira, menores doses do fármaco poderiam ser incorporadas no polímero com a mesma ou maior eficácia e maior segurança. Recentemente, uma inovadora metodologia possibilitou a cobertura do stent com anticorpo anti-receptores de células progenitoras endoteliais (anti CD-34). Esse tratamento permite que células endoteliais progenitoras circulantes sejam capturadas pelo stent, promovendo uma precoce reendotelização (*Orbus Endothelial Progenital Cells*).

No presente, os stents farmacológicos disponíveis já representam uma grande evolução na abordagem de pacientes portadores de doença arterial coronariana. A disponibilidade maior de empresas fornecedoras dos stents, fomentando naturalmente a competitividade, com conseqüente diminuição dos custos, a ampliação nas indicações clínicas e anatômicas (tronco de coronária esquerda não-protetido, multiarteriais, ponte de veia safena, oclusão crônica e reestenose intra-stent), permitirão que os stents farmacológicos estejam, em um futuro próximo, por seu comprovado benefício clínico e custo-efetividade⁵⁶, disponíveis para todos os pacientes com acesso à medicina de alta complexidade em nosso país.

Referências bibliográficas

1. Califf RM. Restenosis: the cost to society. *Am Heart J*. 1995;130:680-84.
2. American Heart Association. Heart and stroke statistical update. New Orleans: American Heart Association; 2004.
3. Caixeta AM, Brito Jr FS, Horta PE, Rati M, Fonseca M, Furushima JT, et al. A perda do diâmetro luminal após angioplastia coronariana e sua influência no fenômeno da reestenose. *Arq Bras Cardiol*. 1997;69:175-79.
4. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satter LF, Wong SC, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1996;94:35-43.
5. Mintz GS. Remodeling and restenosis: Observations from serial intravascular ultrasound studies. *Curr Interv Cardiol Rep*. 2000;2:316-25.
6. Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satter LF, et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1996;94:1247-254.
7. Jawien A, Bowen-Pope DF, Lindner V, Schwartz SM, Clowes AW. Platelet-derived growth factor promotes smooth muscle migration and intimal thickening in a rat model of balloon angioplasty. *J Clin Invest*. 1992;89:507-11.
8. Mudra H, Regar E, Klauss V, Werner F, Henneke KH, Sbarouni E, et al. Serial follow-up after optimized ultrasound-guided deployment of Palmaz-Schatz stents. In-stent neointimal proliferation without significant reference segment response. *Circulation*. 1997;95:363-70.
9. Bhargava B, Kornowski R, Mehran R, Kent KM, Hong MK, Lansky AJ, et al. Procedural results and intermediate clinical outcomes after multiple saphenous vein graft stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:389-97.
10. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331:489-95.
11. Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation*. 1995;91:1676-688.
12. Caixeta AM, Brito Jr FS, Rati M, Perin MA, Luz PL, Ramires JA, et al. High versus low-pressure balloon inflation during multilinktrade mark stent implantation: acute and long-term angiographic results. *Cathet Cardiovasc Intervent*. 2000;50:398-401.
13. Blasini R, Neumann FJ, Richardt G, Schmitt C, Paloncy R, Schomig A. Intravascular ultrasound-guided emergency coronary Palmaz-Schatz stent placement without post-procedural systemic anticoagulation. *Heart*. 1996;76:344-49.
14. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:584-89.
15. Komatsu R, Ueda M, Naruko T, Kojima A, Becker AE. Neointimal tissue response at sites of coronary stenting in humans: macroscopic, histological, and immunohistochemical analyses. *Circulation*. 1998;98:224-33.
16. Scott NA, Cipolla GD, Ross CE, Dunn B, Martin FH, Simonet L, et al. Identification of a potential role for the adventitia in vascular lesion formation after balloon overstretch injury of porcine coronary arteries. *Circulation*. 1996;93:2178-187.
17. Banai S, Gertz SD, Gavish L, Chorny M, Perez LS, Lazarovich G, et al. Tyrphostin AGL-2043 eluting stent reduces neointima formation in porcine coronary arteries. *Cardiovasc Res*. 2004;64:165-71.
18. de Feyter PJ, de Jaegere PP, Serruys PW. Incidence, predictors, and management of acute coronary occlusion after coronary angioplasty. *Am Heart J*. 1994;127:643-51.
19. Carrozza Jr JP, Kuntz RK, Schatz RA, Leon M, Goldberg S, Savage M, et al. Inter-series differences in the restenosis rate of Palmaz-Schatz coronary stent placement: differences in demographics and post-procedure lumen diameter. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1994;31:173-78.
20. Kleinman ME, Cipolla GD, Cui J, Chronos N, King SBI, Robinson KA. Stent implantation induces late arterial wall cellular proliferation compared to angioplasty in normal rabbits. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:312A.

21. Costa MA, Sabate M, van der Giessen WJ, Kay IP, Cervinka P, Ligthart JM, et al. Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy. *Circulation*. 1999;100:789-92.
22. Fattori R, Piva T. Drug-eluting stents in vascular intervention. *Lancet*. 2003;361:247-49.
23. Bennett MR. In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents. *Heart*. 2003;89:218-24.
24. Lemos PA, Hofma S, Regar-E, Saia F, Serruys PW. Drug-Eluting Stents: Proceedings of the Euro Paris Course of Revascularization Meeting; 2003 May 25-28; Paris, France.
25. Missel ES, César BF, Dutra FL, Cordeiro FB, Fraiha F. Stents com eluição de medicamentos. In: Sousa AG, Piegas LS, Sousa JE (eds). Rio de Janeiro: Revinter; 2003:1-110.
26. Grube E, Lansky A, Hauptmann KE, Di Mario C, Di Sciascio G, Colombo A, et al. High-dose 7-hexanoyltaxol-eluting stent with polymer sleeves for coronary revascularization: one-year results from the SCORE randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1368-372.
27. O'Neill WM, Dixon RS, Grines CL. The year in interventional cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1117-134.
28. Serruys PW, Ormiston JA, Sianos G, Sousa JE, Grube E, den Heijer P, et al. Actinomycin-eluting stent for coronary revascularization: a randomized feasibility and safety study: the ACTION trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1363-367.
29. Grube E, Buellesfeld L. Rapamycin analogs for stent-based local drug delivery. Everolimus- and tacrolimus-eluting stents. *Herz*. 2004;29:162-66.
30. Ormiston J. The inhibition with MPA of coronary restenosis (IMPACT) trial. Proceedings of the Euro Paris Course of Revascularization Meeting; 2003 May 25-28; Paris, France.
31. CENIC. Central de dados em intervenção cardiovascular. Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. São Paulo; 2004. Disponível em: <<http://www.sbhci.org.br>>
32. Leon MB. Update in drug eluting stent. IV Simpósio Internacional de Cardiologia Invasiva para Clínicos do Hospital Costantini; 2004 Dezembro 3-4; Curitiba (PR), Brasil.
33. Poon M, Marx SO, Gallo R, Badimon JJ, Taubman MB, Marks AR. Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration. *J Clin Invest*. 1996;98:2277-283.
34. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation*. 2001;104:2007-11.
35. Sousa JE, Costa MA, Sousa AG, Abizaid AC, Seixas AC, Abizaid AS, et al. Two-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up after implantation of sirolimus-eluting stents in human coronary arteries. *Circulation*. 2003;107:381-83.
36. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Feres F, Seixas AC, Tanajura LF, et al. Four-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up of patients treated with sirolimus-eluting stents. *Circulation*. 2005. No prelo.
37. Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomized clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet*. 2004;364:583-91.
38. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346:1773-780.
39. Fajadet J, Morice MC, Bode C, Barragan P, Serruys PW, Wijns W, et al. Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting coronary stents: three-year results of the RAVEL trial. *Circulation*. 2005;111(8):1040-1044.
40. Holmes Jr DR, Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Cutlip D, Fitzgerald PJ, et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation*. 2004;109:634-40.
41. Popma JJ, Leon MB, Moses JW, Holmes Jr DR, Cox N, Fitzpatrick M, et al. Quantitative assessment of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in native coronary arteries. *Circulation*. 2004;110(25):3773-780.
42. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomized controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet*. 2003;362:1093-99.
43. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, 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;43:1110-115.
44. Lemos PA, Hoyer A, Goedhart D, Arampatzis CA, Saia F, van der Giessen WJ, et al. Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *Circulation*. 2004;109:1366-370.

45. Urban P, Gerschlick AH, Guagliumi G, Guyon P, Lotan C, Schofer J, et al. Investigators de e-Cypher. The e-Cypher registry: objectives and organization. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2004;53(Suppl 1):18s-21s.
46. Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc*. 1971;93:2325-327.
47. Gershlick A, De Scheerder I, Chevalier B, Stephens-Lloyd A, Camenzind E, Vrints C, et al. Inhibition of restenosis with a paclitaxel-eluting, polymer-free coronary stent: the European evaluation of paclitaxel Eluting Stent (ELUTES) trial. *Circulation*. 2004;109:487-93.
48. Park SJ, Shim WH, Ho DS, Raizner AE, Park SW, Hong MK, et al. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N Engl J Med*. 2003;348:1537-545.
49. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation*. 2003;107:38-42.
50. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation*. 2003;108:788-94.
51. Martin L. Taxus VI Trial presentation. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Symposium*; 2004 Sept 27-Oct 1; Washington DC, USA.
52. Abizaid A. WISDOM Trial. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Symposium*; 2004 Sept 27-Oct 1; Washington DC, USA.
53. Grube E, Sonoda S, Ikeno F, Honda Y, Kar S, Chan C, et al. Six- and twelve-month results from first human experience using everolimus-eluting stents with bioabsorbable polymer. *Circulation*. 2004;109:2168-171.
54. Waksman R. Bioabsorbable stent. Apresentado no Congresso da Sociedad Latino Americana de Cardiología Intervencionista; 2004 Agosto 4-6; Buenos Aires, Argentina.
55. Abizaid A. PISCES study. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Symposium*; 2004 Sept 27-Oct 1; Washington DC, USA.
56. Lemos PA, Serruys PW, Sousa JE. Drug-eluting stents: cost versus clinical benefit. *Circulation*. 2003;107:3003-3007.