

Administração Local de Paclitaxel após Implante de Stent Coronariano – Protocolo PACS (*Paclitaxel After Coronary Stent*)

Artigo Original

Local Administration of Paclitaxel after Coronary Stent Implantation – PACS Protocol

1

Rogério de Moura, Fernando Barreto, José Geraldo Amino, Marcus Costa, Gustavo Oliveira, Fernando Tavares, Wilson Pessanha, Luciano Brasileiro, Bruno Scheller, Ulrich Speck, Stans Murad-Netto

Instituto do Coração e da Criança do Rio de Janeiro, Instituto de Pós-Graduação Médica do Rio de Janeiro, Universidade de Saarland (Alemanha), Charité Universidade de Medicina (Alemanha)

Fundamento: O Paclitaxel é uma droga altamente lipofílica que tem a capacidade de se aderir ao endotélio e ali permanecer por cerca de até 12 dias quando adicionada ao meio de contraste, conforme resultado de estudos experimentais prévios. Há evidência experimental comprovada de que a aplicação intracoronariana de Paclitaxel diluído em contraste promove marcante inibição da hiperplasia intimal pós-implante de stent, sem manifestações de toxicidade.

Objetivos: Demonstrar a segurança da aplicação intracoronariana local de paclitaxel pós-implante de stent convencional, com custo extremamente reduzido, quando comparado ao uso de stents eluídos em drogas e sua eficácia na redução da reestenose.

Métodos: Estudo prospectivo randomizado multicêntrico, envolvendo 120 pacientes com lesões “de novo”, utilizando-se apenas um stent por vaso, em lesões >70% de estenose, de 8mm a 30mm de extensão, com evidência de isquemia, em vasos de 2,5mm a 3,5mm de diâmetro e, em pacientes diabéticos, com vasos de diâmetro $\geq 3,0$ mm. Os pacientes foram randomizados em 2 grupos: um grupo-controle de 60 pacientes, que foi submetido à ATC com implante de stent (Grupo I) e outro grupo de pacientes, com mesmo número, submetido à ATC com implante de stent e aplicação intracoronariana local de Paclitaxel, através de balão-poroso, cuja dose variou de 60g a 180g, de acordo com a extensão e não o diâmetro do stent (Grupo II). Os critérios de exclusão foram: lesão de tronco, IAM com supra de ST, choque cardiogênico, lesões de ponte de safena, insuficiência renal crônica e FE-VE <35%. Ambos os grupos foram submetidos a tratamento com Clopidogrel e AAS pré e pós-implante.

Resultados: Os resultados imediatos foram similares em ambos os grupos. Em fevereiro de 2005 foi

Background: Paclitaxel is a highly lipophilic drug, which has the capacity of adhering to the endothelium. It remains there for about 12 days when it is added to the contrast media, as a result of previous experiments. There is scientific evidence that the administration of intracoronary Paclitaxel diluted in contrast media promotes remarkable inhibition of post stent intimal hyperplasia. Moreover, it does not cause any manifestation of toxicity.

Objectives: To demonstrate the safety of intracoronary local infusion of Paclitaxel after conventional stent implantation with reduced cost, if compared to the use of drug eluting stents. Also, to show its effectiveness in reducing reestenosis.

Methods: Multicentric randomized prospective study involving 120 patients with “De novo” lesions. One stent per vessel was used in lesions >70% of stenosis, from 8mm to 30mm of extension, with evidence of ischemia; in vessels from 2.5mm to 3.5mm of diameter; and in diabetic patients with vessels ≥ 3.0 mm. The patients were randomized into two groups: The first group, with 60 patients, was submitted to PTCA with stent implant (Group I) and was assumed as the control. The second group, with the same number of patients, was submitted to PTCA with stent implant and Paclitaxel coronary local infusion through porous balloon. The doses varied from 60g to 180g, according to the extension of the stent, not the diameter (Group II). The criteria of exclusion were main left lesion, AMI with ST elevation, cardiogenic shock, saphenous graft lesion, chronic renal insufficiency, and FE-VE <35%. Both groups were submitted to treatment with Clopidogrel and ASA before and after implant.

Results: The immediate results obtained after the procedures were very similar between the two groups. The randomization of patients was concluded in

encerrada a randomização dos pacientes, que permanecem ainda em acompanhamento clínico. Obteve-se sucesso angiográfico em todos os pacientes (100%). Após 6 meses, melhores resultados angiográficos foram observados no grupo submetido à infusão de Paclitaxel com menores índices de reestenose (11,7% x 26,8%), menor diâmetro de estenose (12±7% x 57±11%) e menor Perda Tardia (0,58±0,49mm x 1,34±0,92mm). Não houve complicações nos dois grupos como trombose aguda ou subaguda, eventos cardíacos maiores (morte, IAM, angina e RVM) ou manifestações de toxicidade no grupo que foi submetido à aplicação de Paclitaxel.

Conclusões: Este trabalho demonstrou a segurança e a eficácia da aplicação local intracoronariana de Paclitaxel, através de balão-poroso, na redução das taxas de reestenose e hiperplasia neointimal pós-implante de stent, constituindo uma alternativa à utilização de stents farmacológicos.

Palavras-chave: Stent, Reestenose, Paclitaxel, Balão-poroso

O advento dos stents farmacológicos, que utilizam polímeros como moderadores de liberação de drogas, vem sendo considerado uma revolução no cenário da Cardiologia Intervencionista. Alguns trabalhos correlacionam alterações inflamatórias e de trombose com a utilização dos polímeros, contudo é marcante a redução no número de reintervenções e fenômenos de reestenose nos pacientes submetidos a esta tecnologia.

O avanço e o desenvolvimento desse tipo de tecnologia levam a um aumento dos custos relacionados ao procedimento.

Um dos tipos de tecnologia utiliza eluição do stent com Paclitaxel, um potente inibidor da replicação celular, atuando principalmente nas fases G0-G1 e G2-M, inibindo a proliferação celular e a liberação de citocinas e de fatores de crescimento, bem como a expressão gênica e a ativação plaquetária. É extremamente lipofílico, o que garante a sua absorção prolongada e a sua aderência nos vasos ateroscleróticos.

Baseados em estudos experimentais¹⁻⁶, foi demonstrada a eficácia da administração intracoronariana de Paclitaxel com redução das taxas de reestenose^{7,8} e hiperplasia neointimal. A idéia da aplicação local da droga diluída em contraste, principalmente sem a utilização de polímero, fundamenta-se no conhecimento de estudos experimentais que comprovaram a permanência do meio de contraste aderido ao endotélio vascular por um período de até 12 dias,

February 2005. The patients were kept on medical support with a program of angiographic studies nine months after the stent implant. Angiographic success was obtained in all patients (100%). After 6 months we observed better angiographic results in the group with Paclitaxel, with lower restenosis rates (11,7% vs. 26,8%), lower stenosis diameter (12±7% vs. 57±11%) and smaller late loss (0,58±0,49mm vs. 1,34±0,92mm). No complications were detected in either group, as for example: acute or sub-acute thrombosis. Major adverse cardiac effects (death, AMI, angina and CABG) or toxicity manifestations were not observed in the group which was submitted to the infusion of Paclitaxel.

Conclusions: This study showed the safety and effectiveness of Paclitaxel intracoronary local infusion through porous balloon in reducing restenosis and the post Stent neointimal hyperplasia. This work therefore constitutes an alternative to the use of drug eluting stents.

Key words: Stent, Restenosis, Paclitaxel, Porous-balloon

agindo portanto como uma matriz para a impregnação de drogas lipofílicas (Paclitaxel).

Objetivo

Demonstrar a segurança⁹ da aplicação intracoronariana local de Paclitaxel através de balão-poroso após implante de stent convencional, com custo extremamente reduzido quando comparado ao uso de stents farmacológicos, e sua eficácia na redução da reestenose angiográfica e hiperplasia intimal¹⁰⁻¹².

Metodologia

O estudo abrange 120 pacientes, randomizados em dois grupos de 60 pacientes com características clínicas homogêneas (Tabela 1), submetidos à angioplastia com implante de um único stent por vaso em lesões "De novo" com percentual de obstrução superior a 70%, com extensão entre 8mm e 30mm, em vasos de 2,5mm a 3,5mm de diâmetro (acima de 3,0mm em diabéticos), com evidência comprovada de isquemia miocárdica, sendo o grupo-controle (Grupo I = 60 pacientes) submetido à angioplastia com implante de stent e o Grupo II (n=60) submetido à angioplastia com implante de stent mais infusão local de Paclitaxel¹³. Foram excluídos do protocolo pacientes com lesão de tronco, IAM com supra de ST, choque cardiogênico, lesões de ponte de safena, insuficiência renal crônica e FE-VE <35%. Ambos

Tabela 1
Características clínicas da população amostral

	Controle	Paclitaxel	Valor de p
Nº de pacientes	60	60	
Idade (anos)	62±7	61±9	0,354
Sexo masculino	66%	69%	0,117
DM	17%	18%	0,191
HAS	79%	82%	0,434
Dislipidemia	82%	77%	0,356
Tabagismo	48%	53%	0,298
Angina instável	48%	46%	0,623
DA	32,8%	44,1%	0,356
CX	27%	18,5%	0,356
CD	40,2%	37,4%	0,356

DM=Diabetes mellitus; HAS=Hipertensão arterial sistêmica; DA=Descendente anterior; CX=Circunflexa; CD=Coronária direita

os grupos foram submetidos a tratamento com Clopidogrel e AAS pré e pós-implante.

O Paclitaxel foi utilizado na sua formulação de uso comercial (Taxol – Bristol-Myers Squibb), nas doses de 60g, 120g e 180g de acordo com a extensão do stent utilizado, diluído em solução salina com meio de contraste a 50% e infundido através de balão-poroso^{14,15} no sítio da lesão logo após o implante do stent.

O meio de contraste utilizado foi o Ioxitalamato de Meglumina, sob a apresentação comercial Telebrix Coronar - Guerbet®.

Foram utilizados stents de Cromo-Cobalto Driver - Medtronic®, com diâmetros variando de 2,5mm a 3,5mm e extensão entre 8mm e 30mm com implante orientado por angiografia coronariana quantitativa (ACQ) e Fração de Reserva de Fluxo (FRF) com pressões de insuflação variando entre 12atm e 16atm, com a finalidade de se obter valores >0,95.

O balão-poroso foi utilizado como dispositivo de liberação da droga através de manipulação do cateter-balão convencional, a fim de se obter microporos em número e tamanho suficientes para a adequada liberação da droga, sem risco de lesão endotelial relacionada à pressão exercida pelo jato de liberação (14 perfurações e máximo de 6 atmosferas).

Para a análise estatística empregou-se o programa Systat Versão 10 (SPSS). Para avaliar as variáveis entre os grupos foi utilizado o ANOVA e o teste de Fisher ou Pearson para variáveis dicotomizadas, sem percentual.

Resultados

Os resultados imediatos obtidos após os procedimentos são encontrados na Tabela 2.

Tabela 2¹¹
Resultados imediatos obtidos com a população amostral

Controle	PACS	p	
Nº de pacientes	60	60	
Reações adversas	0	0	
Diâmetro	2,8mm±0,8mm	2,8mm±0,4mm	NS
Comprimento	20mm±5mm	20mm±6mm	NS
TIMI Flow III e			
TIMI Frame Count	100%	98,8%	NS
Elevação de Enzimas (CK-MB)	0%	6%	NS

Finalizou-se a randomização em fevereiro de 2005, com seguimento clínico em todos os pacientes com programação de reestudo angiográfico ao término de 6 meses. Até o presente momento foram reestudados 102 pacientes (85%), sendo 53 no Grupo I (controle) e 49 no Grupo II (paclitaxel) com os dados angiográficos exibidos na Tabela 3.

Tabela 3
Follow-up angiográfico aos 6 meses

	Controle	Paclitaxel	p
Reestenose (%)	26,8%	11,7%	0,021
MACE	15,2%	8,7%	0,089
Trombose	0%	0%	NS
Estenose (%)	57 ± 11	12 ± 7	0,001
PT (mm)	1,34 ± 0,92	0,58 ± 0,49	0,001

Discussão

Tomou-se como base de raciocínio a hipótese de que o transporte e a ligação de uma droga em seu sítio receptor variam, desde a sua capacidade de se distribuir sistemicamente através do sangue, até a propriedade de se aderir nos locais de ligação nos tecidos, pois ela depende de propriedades moleculares específicas para cada uma das etapas, sendo necessário que seja hidrofílica para que se distribua através da circulação sanguínea, mas também hidrofóbica para que se ligue nos tecidos através de locais específicos na membrana celular.

Portanto, há duas diferentes situações que precisam ser vencidas: se houver um dispositivo que possa

transportar a droga até seu sítio de ligação, não se precisa preocupar com a propriedade hidrofílica, e sua ligação ao nível da membrana estaria garantida por sua propriedade agora exclusivamente hidrofóbica, além do fato de tal dispositivo permitir utilizar doses menores da medicação. Por outro lado, se não se dispuser de uma maneira eficaz de transporte da droga, necessitando portanto da circulação sanguínea como carreadora, necessitar-se-ia de doses cada vez maiores da medicação tanto para se atingir níveis sistêmicos significativos quanto para garantir sua ligação em seu sítio tecidual, pois sua propriedade hidrofílica dificultaria significativamente a sua aderência ao nível da membrana celular.

O Paclitaxel é um exemplo prático a respeito do que se discutiu. No tratamento do tumor de ovário, o mesmo tem a sua apresentação injetável, portanto para uso sistêmico, em suspensão com Cremophor EL^{16,17} (uma espécie de emulsificador) a 50% e álcool desidratado a 50%, assumindo propriedades hidrofílicas para permitir a sua distribuição através do sangue. No caso da prevenção da reestenose intra-stent, alguns dispositivos foram desenvolvidos para o carregamento da droga até o seu local de ação^{18,20}, preservando a sua propriedade hidrofóbica e permitindo doses cada vez menores, como é o caso dos polímeros nos stents farmacológicos²¹.

Optou-se nesse estudo por utilizar o balão-poroso como dispositivo de liberação, utilizando o Paclitaxel nas doses contidas nos stents farmacológicos. Entretanto, para que o Paclitaxel pudesse ser infundido através desse dispositivo, o mesmo foi diluído em solução salina, reduzindo assim a sua viscosidade, o que prejudicou de certa forma os resultados, pois foi utilizado ainda o Paclitaxel com propriedades hidrofílicas. No entanto, é necessário enfatizar que apesar de apresentar resultados não tão bons quanto os conseguidos com os stents farmacológicos, foram obtidos valores que denotam um real impacto quando comparados aos observados com os stents convencionais²²⁻²⁵.

As perspectivas futuras se baseiam na tentativa de desenvolver um dispositivo que permita infundir a droga mantendo as suas propriedades hidrofóbicas para se atingir resultados melhores em relação à sua aderência no tecido arterial e redução tanto dos índices de reestenose quanto da hiperplasia neointimal.

Esta técnica surge, portanto, como uma alternativa à utilização dos stents farmacológicos sem, no

entanto, ter a intenção de substituí-los, tamanho o benefício já demonstrado com estes dispositivos em diversos trabalhos publicados na literatura mundial. Entretanto os custos desses dispositivos fazem com que eles não estejam disponíveis à grande parte dos pacientes portadores de doença coronariana. A confirmação dos resultados obtidos com esta pesquisa permitirá a utilização desta alternativa em um número maior de indivíduos com custo extremamente reduzido.

Conclusão

Este trabalho, o primeiro conduzido clinicamente, demonstrou a segurança e a eficácia da aplicação local intracoronariana de Paclitaxel através de balão-poroso, na redução das taxas de reestenose e hiperplasia neointimal pós-implante de stent, constituindo uma alternativa à utilização de stents farmacológicos.

Referências

1. Scheller B, Speck U, Schmitt A, et al. Addition of Paclitaxel to contrast media prevents restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(8):1415-420.
2. Mehran R, Leon MB, Stone G, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis. *Circulation.* 1999;100:1872-878.
3. Scheller B, Speck U, Schmitt A, et al. Contrast media as carriers for local drug delivery. *Eur Heart J.* 2003;24:1462-467.
4. Speck B, Scheller U, Schmitt A, et al. Inhibition of restenosis in stented porcine coronary. *Invest Radiol.* 2004;39(3):182-86.
5. Creel C, Lovich M, Edelman ER, et al. Arterial Paclitaxel distribution and deposition. *Circulation Res.* 2000;86:879-84.
6. Speck U, Scheller B, Nickenig G, et al. Paclitaxel balloon coating, a novel method for prevention and therapy of restenosis. *Circulation.* 2004;110:810-14.
7. Mauri L, Orav EJ, Kuntz RE, et al. Late loss in lumen diameter and binary restenosis for drug-eluting stent comparison. *Circulation.* 2005;111:3435-442.
8. Gershlick A, Urban P, Heldman AW, 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.
9. Kadota T, Koizumi S, Hiraiwa S, et al. Toxicity studies of paclitaxel.(II) – One-month intermittent intravenous toxicity in rats. *J Toxicol Sci.* 1997;19(Suppl 1):11-34.
10. Babapulle MN, Eisenberg MJ. Coated stents for the prevention of restenosis. Part II. *Circulation.* 2002;106:2859-866.

11. Park SJ, Shim WH, Ho DS, et al. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N Engl J Med.* 2003;348:1537-545.
12. Gershlich AH. Treating atherosclerosis: local drug delivery from laboratory studies to clinical trials. *Atherosclerosis.* 2002;160:259-71.
13. Scheller B, Speck U, Schmitt A, et al. Acute cardiac tolerance of current contrast media and the new taxane paclitaxel using iopromide as carrier during porcine coronary angiography and stenting. *Invest Radiol.* 2002;37:29-34.
14. Nakatani M, Takeyama Y, Shibata M, et al. Mechanisms of restenosis after coronary intervention. Difference between plain old balloon angioplasty and stenting. *Cardiovasc Pathol.* 2003;12:40-48.
15. Herdeg CH, Oberhoff M, Baumbach A, et al. Visualization and comparison of drug effects after local paclitaxel delivery with different catheter types. *Basic Res Cardiol.* 1999;94:454-63.
16. Van Zuylen L, Karlsson MO, Verwij J, et al. Pharmacokinetic modeling of paclitaxel encapsulation in cremophor EL micelles. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2001;47:309-18.
17. Malingré MM, Schellens JHM, Van Tellingem O, et al. The co-solvent cremophor EL limits absorption of orally administered paclitaxel in cancer patients. *Br J Cancer.* 2001;85:1472-477.
18. Obsehoff M, Herdeg C, Ghobainy RA, et al. Local delivery of paclitaxel using the double-balloon perfusion catheter before stenting in the porcine coronary artery. *Cathet Cardiovasc Interv.* 2001;53:562-68.
19. Class W, Scheller B, Schmitt A, et al. No difference between modern contrast media in neointimal proliferation and restenosis following coronary stenting in pigs. *Radiol.* 2003;38:753-49.
20. Mross K, Holländer N, Hauns B, et al. The pharmacokinetics of a 1h paclitaxel infusion. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2000;45:463-70.
21. Edelman ER, Adams DA, Karnovsky MJ. Effect of controlled adventitial heparin delivery on smooth muscle cell proliferation following endothelial injury. *Proc Natl Acad Sci.* 1990;87:3773-777.
22. Lincoff AM, Topol EJ, Ellis SG. Local drug delivery for the prevention of restenosis: fact, fancy and future. *Circulation.* 1994;90:2070-2084.
23. Hong MK, Wong SC, Farb A, Mehlman MD, et al. Feasibility and drug delivery efficiency of a new balloon angioplasty catheter capable of performing simultaneous local delivery. *Coron Artery Dis.* 1993;4:1023-1027.
24. Bent LZ, Kroetz DL, Sheiner LB. Pharmacokinetics; the dynamics of drug absorption, distribution, and elimination. In: elimination. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman AG (eds). *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996:3-11.
25. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based paclitaxel – eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;350:221-31.