

REDUÇÃO DA PROLIFERAÇÃO NEO-INTIMAL APÓS O IMPLANTE DE STENTS REVESTIDOS COM RAPAMICINA

FAUSTO FERES, ALEXANDRE ABIZAID, AMANDA G. M. R. SOUSA, J. EDUARDO SOUSA

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Endereço para correspondência: Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 — Ibirapuera —
CEP 04012-909 — São Paulo — SP

A reestenose após o implante de stents decorre da hiperplasia neo-intimal. A presente investigação testa a hipótese da redução da hiperplasia intimal após o implante de stents revestidos com uma substância antiproliferativa. O fármaco utilizado para o revestimento do stent Bx Velocity® foi a rapamicina, um antibiótico macrolídeo, com propriedades antiproliferativas, por impedir a progressão do ciclo celular. Para testar essa hipótese, comparou-se o volume tecidual crescido intra-stent entre três grupos de 15 pacientes tratados, respectivamente, com stent revestido com rapamicina com liberação rápida (primeiro grupo), stent revestido mas com liberação lenta (segundo grupo) e stent não revestido com o fármaco (terceiro grupo). As análises do volume de hiperplasia intimal e da perda tardia da luz foram realizadas 12 meses após o procedimento, por meio do ultra-som intracoronário e da angiografia, respectivamente. Os procedimentos foram bem-sucedidos em todos os pacientes, e não ocorreram complicações em qualquer dos grupos. A perda tardia da luz arterial aos 12 meses foi significativamente maior ($p < 0,0001$) no grupo dos stents não-revestidos, de 0,91 mm vs. 0,11 mm nos stents revestidos. A reestenose angiográfica foi de 21,4% nos pacientes com stents não-revestidos e não ocorreu nos pacientes com stents revestidos. O volume de hiperplasia intimal foi de 3,2 mm³ nos stents com liberação rápida, de 2,5 mm³ nos stents com liberação lenta e de 42 mm³ nos stents não-revestidos ($p < 0,0001$). Concluímos, portanto, que os stents revestidos com rapamicina reduzem substancialmente a proliferação neo-intimal e, conseqüentemente, a reestenose coronária.

Palavras-chave: stent, reestenose, hiperplasia, rapamicina.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;2:259-73)

RSCESP (72594)-1210

INTRODUÇÃO

Apesar das amplas possibilidades de revascularização percutânea com stents, existem algumas limitações relacionadas ao método. Dentre elas, a reestenose coronária, pela alta prevalência (15% a 25%)⁽¹⁾ e por suas conseqüências, representa, talvez, o evento mais adverso na evolução tardia dos pacientes submetidos a implante das próteses coronárias⁽²⁾.

O principal componente que contribui para o processo de reestenose após o tratamento com stents é o crescimento de tecido neo-intimal, que ocorre após o implante^(3,4).

A prevenção da reestenose após o implante de stents deve ser dirigida para a redução da proliferação neo-intimal, que ocorre após o implante. Infelizmente, o uso de agentes farmacológicos, na maioria dos estudos clínicos conduzidos nesse sentido, não se mostrou eficaz na redução da reestenose⁽⁵⁾. Uma das possíveis explicações para a ineficácia clínica desses medicamentos no controle da reestenose reside no fato de que, se administrados sistemicamente, não alcançam níveis suficientes no local da lesão provocada pelo balão ou pelo implante do stent, para reduzir o crescimento de tecido neo-intimal. Portanto, a liberação local de um

agente inibidor da proliferação intimal poderia alcançar níveis teciduais mais elevados e ação mais prolongada que a administração por via sistêmica. Experiências recentes com o stent de Palmaz-Schatz revestido com heparina, e empregado no estudo Benestent II^(4,6), demonstraram baixas taxas de trombose (0,2%) e de reestenose coronária (15%). Em nossa experiência, utilizando stents revestidos com heparina, tivemos baixas taxas de reestenose⁽⁷⁾, sem, entretanto, eliminar o crescimento neo-intimal. Entre as alternativas para reduzir ou eliminar esse crescimento encontra-se a liberação local de fármacos por meio do stent, permitindo alta concentração tecidual e por tempo prolongado. Para testar a hipótese da redução do crescimento de tecido neo-intimal com liberação local de fármacos, utilizamos, em nosso estudo, o stent revestido com o sirolimus, também conhecido como rapamicina.

A rapamicina, originalmente descrita como um antibiótico macrolídeo, subseqüentemente, com a descoberta de suas propriedades imunossupressoras^(8,9), que a impediram de ser utilizada como antibiótico, revelou-se um potente inibidor da migração e da proliferação de células musculares lisas numa série de estudos laboratoriais^(10,11). Foi aprovada pelo "Food and Drug Administration" (FDA), nos Estados Unidos, em setembro de 1999, para prevenção da rejeição de transplante renal⁽¹²⁾. Pertence à mesma classe da ciclosporina A e liga-se a proteínas citosólicas específicas, chamadas imunofilinas, para exercer sua atividade. O complexo formado (rapamicina — FKBP12) inibe uma quinase, chamada TOR ("target of rapamycin"), que é um componente regulatório da progressão do ciclo celular⁽¹³⁾. A inibição dessa quinase impede (nos linfócitos T)⁽¹⁴⁾ a progressão do ciclo celular da fase G1 para S. Essa ação, numa fase mais tardia do ciclo celular, permite que a célula continue viva e confere à rapamicina sua principal característica, ou seja, ser um fármaco citotático e não citotóxico como outros medicamentos (como, por exemplo, a actinomicina), que atuam numa fase mais precoce do ciclo celular, impedindo a síntese do DNA, e acabam por matar a célula.

A ação antiproliferativa da rapamicina não está limitada somente a células T. Foi demonstrado que o fármaco também previne a proliferação de células musculares lisas em ratos e seres humanos "in vitro"⁽¹⁵⁾. A migração de célu-

las musculares lisas também pode ser inibida pela rapamicina em ratos, porcos e humanos⁽¹¹⁾. Assim, as respostas inflamatórias e hiperproliferativas de células musculares lisas que ocorrem após a injúria arterial e o implante de stents poderiam ser inibidas pela rapamicina⁽¹⁶⁾.

A redução da hiperplasia de células musculares lisas da artéria carótida, em modelos animais, após a lesão pelo balão, ocorreu com a utilização da rapamicina por Gregory e colaboradores^(17,18).

No estudo de Gallo e colaboradores⁽¹⁹⁾, em modelo experimental, a rapamicina, administrada por via intramuscular 3 dias antes e por 14 dias após o procedimento, reduziu significativamente a resposta proliferativa arterial após angioplastia coronária em porcos.

Para avaliar a eficácia da rapamicina em reduzir a hiperplasia intimal após o implante do stent, foram realizados, por Carter e colaboradores⁽²⁰⁾, estudos pré-clínicos em modelos animais, utilizando-se stents revestidos com o fármaco. Nesses estudos, cortes histológicos das artérias dos animais tratados com stents contendo rapamicina, num período de 14 a 60 dias após o implante, não revelaram qualquer anormalidade, como hemorragia, necrose da camada média, aneurisma, inflamação exacerbada ou retardo da endotelização.

Portanto, o implante de stent revestido com rapamicina, além de seguro, poderia ser útil na redução da proliferação intimal e, conseqüentemente, na diminuição das taxas de reestenose coronária após o implante de próteses intracoronárias.

Para testar a hipótese da redução da hiperplasia intimal após o implante de stents, tivemos, como objetivo, a comparação do grau de hiperplasia intimal entre stents revestidos e não-revestidos com rapamicina um ano após o implante.

MÉTODOS

No período de dezembro de 1999 a maio de 2000, constituíram a casuística desta pesquisa 45 pacientes submetidos a implante uniarterial eletivo do stent Bx Velocity[®], revestido ou não com rapamicina, em lesões de artérias coronárias naturais, no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, em São Paulo.

Nos 15 primeiros pacientes, implantou-se o stent Bx Velocity[®] revestido com rapamicina em

uma formulação de liberação rápida (a liberação do fármaco ocorre até 15 dias após o implante). No segundo grupo de 15 pacientes, implantou-se o mesmo tipo de stent revestido com rapamicina, mas em uma formulação de liberação lenta (a liberação do fármaco ocorre até 28 dias após o implante). No terceiro grupo, também de 15 pacientes, o grupo controle, o stent implantado foi do mesmo tipo (Bx Velocity®), porém não revestido com o fármaco.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

Os critérios para decisão do implante do stent foram amplos. Os pacientes deviam apresentar: doença coronária sintomática, com evidência objetiva de isquemia miocárdica; evidência angiográfica de lesão coronária > 50%; lesão com menos de 18 mm de extensão; e vaso-alvo com diâmetro de referência maior que 3 mm e menor que 4 mm.

Além desses critérios de inclusão, o paciente, ou representante legal, devia fornecer consentimento assinado, antes do procedimento, em formulário contendo todos os detalhes da pesquisa (riscos, seguimento tardio, etc.), aprovada pelo comitê de ética da instituição.

Foram excluídos deste estudo pacientes com: infarto nas 72 horas precedendo a intervenção; lesão de tronco de coronária esquerda maior que 50%; doença difusa no vaso-alvo; lesão-alvo localizada em óstio arterial; evidência angiográfica de trombo na lesão-alvo; lesões calcificadas não passíveis de serem pré-dilatadas com sucesso; fração de ejeção ventricular esquerda global menor que 30%; tortuosidade excessiva na lesão-alvo; ramos secundários que seriam envolvidos pelo stent com diâmetro maior que 2,0 mm; vaso-alvo ocluído; transplante cardíaco prévio; e alergia a ácido acetilsalicílico, bissulfato de clopidogrel, heparina ou aço inoxidável.

Uma vez preenchidos os critérios de seleção, os pacientes eram alocados para os três grupos de tratamento de maneira seqüencial, não-randomizada. Os 15 primeiros pacientes selecionados foram tratados com stent revestido com rapamicina na formulação rápida; os próximos 15 pacientes selecionados foram tratados com stent revestido com rapamicina na formulação lenta; e os últimos 15 pacientes foram tratados com stent não-revestido com rapamicina (grupo controle).

Após o implante do stent guiado por ultrassom intracoronário e a subsequente alta hospitalar, os pacientes foram acompanhados clinicamente até 1 ano após o procedimento. Nesse período, foi realizada nova angiografia coronária e nova avaliação com ultrassom da artéria tratada com o implante do stent.

As imagens angiográficas e ultra-sonográficas foram, então, gravadas e analisadas por um laboratório central, localizado na Seção de Angioplastia Coronária do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

CARACTERÍSTICAS DO STENT BX VELOCITY® REVESTIDO E NÃO-REVESTIDO COM RAPAMICINA

O stent Bx Velocity® é um stent de aço inoxidável 316L, cortado a laser, multicelular, balão-expansível quanto ao mecanismo de liberação, e fabricado pela Cordis-Johnson & Johnson. O stent utilizado neste estudo é de 18 mm de extensão e com diâmetros de 3,0 mm e 3,5 mm. É montado sobre um balão de náilon 1 mm a 2 mm mais longo que o stent em cada extremidade.

O stent Bx Velocity® revestido com rapamicina possui as mesmas características do stent sem o fármaco, sendo empregada, para o revestimento da substância antiproliferativa, uma mistura de polímeros não-degradáveis 50:50 de polietilenevinilacetato (PEVA) e polibutimetacrilato (PBMA). Os stents revestidos com a rapamicina na formulação lenta têm uma segunda camada de PBMA, que retardará a liberação do fármaco (95% liberados até 28 dias após o implante). Nos stents de liberação rápida, 95% do fármaco são liberados até 14 dias após o implante.

Todos os stents revestidos têm a mesma concentração da rapamicina, com 140 µg/cm². Cada stent tem, portanto, cerca de 150 µg do fármaco. A dose intravenosa segura de rapamicina para pacientes com transplante renal varia de 10 µg/kg a 210 µg/kg. A liberação imediata e abrupta da rapamicina de um stent com 150 µg corresponderia à dose aproximada de 2 µg/kg a 3 µg/kg, bem inferior às doses clínicas habituais e que são bem toleradas.

ESTRATÉGIA DE IMPLANTE DO STENT

Todos os pacientes foram pré-tratados com

ácido acetilsalicílico na dose de 200 mg/dia e no dia do procedimento, com 300 mg de clopidogrel, mantido em 75 mg/dia por 60 dias.

Os procedimentos foram realizados por via femoral. Foram utilizados os passos técnicos para obtenção do implante ótimo dos stents⁽²¹⁾, empregando-se cateter-guia 7 F.

Na enfermaria, todos os pacientes foram submetidos a observação clínica, eletrocardiograma e dosagem enzimática, 6 e 24 horas após a intervenção. A alta hospitalar ocorreu no dia seguinte ao procedimento, de acordo com a evolução clínica.

ANÁLISE ANGIOGRÁFICA QUANTITATIVA

A análise da angiografia coronária quantitativa foi realizada com equipamento CMS® (Medis, Maastricht, Holanda), com um projetor de filmes acoplado a um microcomputador (Pentium II, 175 MHz, 128 Mb RAM), utilizando-se algoritmo de detecção automática das bordas. As imagens coronárias foram selecionadas e ampliadas, em fim de diástole, e, posteriormente, digitalizadas, utilizando-se um conversor cinevídeo. O cateter-guia, preenchido com contraste, foi usado para calibração⁽²²⁾. Os dados quantitativos avaliados nos filmes do procedimento do implante do stent e no do reestudo aos 12 meses dos três grupos, de maneira aberta, foram os seguintes:

- 1) Diâmetro de referência: é a medida obtida tendo como base os diâmetros proximal e distal do vaso. É expresso em milímetros.
- 2) Diâmetro mínimo da luz: é a medida da distância entre as duas bordas luminiais, perpendicular à linha central local, no ponto de maior obstrução da luz vascular, tendo-se o cuidado de medi-la na projeção em que o grau de obstrução se apresenta como o maior. É expresso em milímetros.
- 3) Porcentual de estenose do vaso (%EV): medida calculada pela diferença entre o diâmetro de referência e o diâmetro mínimo da luz, relacionada ao próprio diâmetro de referência. É expressa em porcentual.
- 4) Extensão da lesão: mensuração, em milímetros, da distância entre os pontos imediatamente a montante e a jusante da lesão, considerados angiograficamente isentos de acometimento ateromatoso.
- 5) Perda tardia da luz: representa a perda do diâmetro mínimo da luz no seguimento angio-

gráfico tardio, calculada pela diferença entre o diâmetro mínimo da luz pós-procedimento e o diâmetro mínimo da luz tardio. É expressa em milímetros.

ANÁLISE ULTRA-SONOGRÁFICA

A análise ultra-sonográfica foi realizada no laboratório central, utilizando-se um sistema de planimetria computadorizada (TapeMeasure®, Indec Systems Inc., Mountain View, CA, EUA). As definições das variáveis quantitativas são apresentadas a seguir, e as mensurações definidas foram realizadas na intervenção e na avaliação tardia (12 meses), também de maneira aberta:

- 1) Área mínima da luz: a partir do delineamento da transição entre a luz e a camada íntima, tem-se o limite da área mínima da luz. É expressa em milímetros quadrados.
- 2) Área da membrana elástica externa: apesar de a membrana elástica externa ser uma camada microscópica, sabe-se que se situa entre as camadas média e adventícia; assim, sua área foi obtida a partir do delineamento da transição entre essas duas camadas. É expressa em milímetros quadrados, e representa o tamanho do vaso.
- 3) Área do stent: a partir do delineamento do stent, com o metal sendo bem visível ao ultrassom. É expressa em milímetros quadrados.
- 4) Área de hiperplasia intimal: representa o crescimento de tecido neo-intimal entre o stent e a luz do vaso, e é calculada pela diferença entre a área do stent e a área mínima da luz. É expressa em milímetros quadrados.

Para determinar o grau de hiperplasia intimal em toda a extensão do stent, Mehran e colaboradores⁽²³⁾ validaram o método por meio do ultrassom intracoronário, pelo qual se calculam os volumes do vaso, do stent e da hiperplasia intimal ao longo do segmento com stent, utilizando-se a fórmula de Simpson⁽²⁴⁾. Como o transdutor de ultrassom foi tracionado à velocidade constante de 0,5 mm/segundo, por meio de um aparelho de tração automática, 1 mm de extensão corresponde a 2 segundos na gravação do vídeo. A soma de todas as áreas (a cada milímetro) representa o volume, expresso em milímetros cúbicos.

DEFINIÇÕES

- 1) Trombose subaguda: oclusão ou suboclusão

do vaso-alvo, ocorrendo entre 24 horas e 30 dias após o procedimento.

2) Trombose tardia: oclusão do vaso-alvo, ocorrendo após 30 dias.

3) Eventos cardíacos tardios: ocorrência de mortalidade cardíaca, infarto do miocárdio com onda Q e realização de revascularização miocárdica (percutânea ou cirúrgica) para o tratamento da reestenose e/ou da progressão da doença coronária.

4) Reestenose clínica: necessidade de nova revascularização da lesão-alvo, no seguimento tardio, guiada por isquemia na região da artéria previamente tratada.

5) Reestenose angiográfica: recorrência da lesão tratada na angiografia de 1 ano, com a estenose do vaso no local do implante do stent sendo igual ou maior que 50%, por meio da análise angiográfica quantitativa.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a avaliação estatística, utilizou-se o programa SPSS. Variáveis quantitativas foram apresentadas como média e desvio padrão; variáveis qualitativas foram expressas como frequências absolutas e porcentagens. Com relação às variáveis quantitativas, os grupos foram comparados, utilizando-se a técnica de análise de variância (ANOVA). Para localizar as diferenças duas a duas, utilizou-se o método de comparações múltiplas de Tukey (1990).

Para as comparações referentes às variáveis qualitativas, utilizou-se o teste estatístico do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando necessário.

Foram consideradas diferenças significativas quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram incluídos 45 pacientes: 15 foram tratados com implante do stent Bx Velocity® revestido com rapamicina na formulação rápida; 15 foram tratados com implante do stent Bx Velocity® revestido com rapamicina na formulação lenta; e 15 foram tratados com o stent Bx Velocity® não-revestido com a droga.

A avaliação tardia, aos 12 meses após o implante, com angiografia e ultra-som intracoronário, foi realizada em 44 pacientes (97,8%). Um paciente do grupo do stent não-revestido, que recusou a avaliação invasiva tardia, foi excluído

da análise. Na avaliação clínica, esse paciente encontrava-se assintomático e sem isquemia detectável aos métodos não-invasivos.

As características clínicas de todos os pacientes encontram-se descritas na Tabela 1. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os 3 grupos, com exceção do tabagismo, que se mostrou menos freqüente no grupo de pacientes em que se implantou o stent não-revestido ($p = 0,018$).

CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS QUALITATIVAS

Quanto às características angiográficas qualitativas, também não houve diferenças entre os 3 grupos. As demais características estão apresentadas na Tabela 2.

CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DO PROCEDIMENTO

Todos os procedimentos foram realizados por via femoral, com cateter-guia 7 F. Os diâmetros do stent e do balão de insuflação empregados foram semelhantes nos 3 grupos. O mesmo ocorreu com a pressão e o tempo máximos de insuflação. Esses valores estão apresentados na Tabela 3.

RESULTADOS CLÍNICOS IMEDIATOS E TARDIOS DO PROCEDIMENTO

O implante dos stents Bx Velocity® revestidos e não-revestidos com rapamicina foi realizado com sucesso em todos os 45 pacientes. Não ocorreram complicações maiores (óbito, infarto do miocárdio com onda Q ou cirurgia de revascularização miocárdica de emergência). Apenas 1 paciente no grupo do stent não-revestido apresentou elevação enzimática (2,8 vezes o valor normal da CK-MB), mas sem manifestações clínicas ou alterações eletrocardiográficas. Todos os pacientes tiveram alta hospitalar no dia seguinte ao procedimento.

Aos 12 meses de seguimento, os 30 pacientes em que foram implantados stents revestidos com rapamicina não apresentaram eventos cardíacos tardios. Do grupo dos stents não-revestidos, entre os eventos cardíacos tardios, ocorreram apenas 2 reestenoses clínicas (14,3%), havendo necessidade de nova revascularização do vaso-alvo com angioplastia coronária.

Tabela 1. Dados clínicos dos pacientes dos 3 grupos do estudo.

| Variáveis | Stent com rapamicina de liberação rápida (n = 15) | Stent com rapamicina de liberação lenta (n = 15) | Stent não-revestido (n = 14) | p |
|-------------------------------------|---|--|------------------------------|--------|
| Idade (média e desvio padrão) | 55 ± 7 | 55 ± 11 | 56 ± 9 | 0,669 |
| Sexo masculino | 11 (73,3%) | 9 (60,0%) | 9 (64,3%) | 0,791 |
| Diabetes melito | 4 (26,7%) | 3 (20,0%) | 3 (21,4%) | 0,893 |
| Hipertensão | 11 (73,3%) | 9 (60,0%) | 10 (71,4%) | 0,713 |
| Hipercolesterolemia | 10 (66,7%) | 10 (66,7%) | 5 (35,7%) | > 0,99 |
| Tabagismo | 13 (86,7%) | 10 (66,7%) | 5 (35,7%) | 0,018 |
| Angina instável | 6 (40,0%) | 4 (26,7%) | 5 (35,7%) | 0,608 |
| História de infarto do miocárdio | 5 (33,3%) | 5 (33,3%) | 5 (35,7%) | > 0,99 |
| Angioplastia prévia | 1 (6,7%) | 0 | 0 | — |
| Cirurgia de revascularização prévia | 1 (6,7%) | 0 | 0 | — |

n = número de pacientes.

ANÁLISE ANGIOGRÁFICA CORONÁRIA QUANTITATIVA

A angiografia coronária quantitativa pré-procedimento evidenciou que a média dos diâmetros de referência dos vasos tratados não apresentou diferença estatisticamente significativa. Os demais dados angiográficos quantitativos

pré-intervenção estão apresentados na Tabela 4. As diferenças entre os grupos também não foram estatisticamente significativas.

O diâmetro mínimo da luz foi semelhante nos 3 grupos após o procedimento, assim como a estenose do vaso. Na avaliação angiográfica aos 12 meses de evolução, os diâmetros mínimos da luz nos grupos dos stents revestidos com ra-

Tabela 2. Características angiográficas dos três grupos.

| Variáveis | Stent com rapamicina de liberação rápida* (n = 15) | Stent com rapamicina de liberação lenta* (n = 15) | Stent não-revestido (n = 14) | p |
|---|--|---|------------------------------|--------|
| Doença multiarterial | 1 (6,7%) | 1 (6,7%) | 5 (35,7%) | 0,100 |
| Vaso tratado | 15 | 15 | 14 | 0,309 |
| — Descendente anterior | 6 (40,0%) | 10 (66,7%) | 6 (42,9%) | |
| — Circunflexa | 4 (26,7%) | 2 (13,3%) | 1 (7,1%) | |
| — Coronária direita | 5 (33,3%) | 3 (20,0%) | 7 (50,0%) | |
| Tipos de lesão | | | | 0,635 |
| — Lesões tipo A/B1 | 9 (60,0%) | 4 (26,7%) | 4 (28,6) | |
| — Lesão tipo B2 (ACC/AHA)* | 6 (40,0%) | 11 (73,3%) | 10 (71,4%) | |
| Função ventricular esquerda (normal/discretamente alterada) | 12 (80%) | 13 (86,7%) | 12 (80%) | > 0,99 |

n = número de pacientes.

* Classificação do American College of Cardiology/American Heart Association.

Tabela 3. Aspectos técnicos do procedimento.

| Variáveis | Stent com rapamicina de liberação rápida (n = 15) | Stent com rapamicina de liberação lenta (n = 15) | Stent não-revestido (n = 14) | p |
|---|---|--|------------------------------|-------|
| Diâmetro do stent (mm) | 3,16 ± 0,2 | 3,2 ± 0,2 | 3,2 ± 0,2 | 0,841 |
| Diâmetro do maior balão de insuflação (mm)* | 3,16 ± 0,2 | 3,32 ± 0,3 | 3,30 ± 0,3 | 0,596 |
| Tempo máximo de insuflação (segundos) | 32,3 ± 11 | 31,4 ± 8 | 31,4 ± 5 | 0,952 |
| Pressão máxima de insuflação (atmosferas) | 17,3 ± 2,3 | 17 ± 1,7 | 17,2 ± 1,6 | 0,895 |

n = número de pacientes.

* Medido pela angiografia coronária quantitativa.

rapamicina apresentavam-se significativamente maiores. Como consequência, a estenose do vaso foi mais grave no grupo dos stents não-revestidos, com diferença estatisticamente significativa (Fig. 1).

A perda tardia da luz (diâmetro mínimo da luz pós-procedimento – diâmetro mínimo da luz tardio) foi significativamente menor no grupo dos stents revestidos, cujos valores estão apresentados na Figura 2.

A reestenose angiográfica (lesão > 50% na angiografia tardia) ocorreu em 3 pacientes (21,4%) do grupo de 14 pacientes com stents não-revestidos e submetidos a reestudo angiográfico, e não ocorreu nos 30 pacientes dos grupos com stent revestido com rapamicina com liberação tanto rápida como lenta. Dos 3 paci-

entes com reestenose angiográfica, apenas 2 apresentavam isquemia na região da artéria tratada, razão que motivou nova revascularização percutânea da lesão-alvo (reestenose clínica). O outro paciente com reestenose angiográfica estava assintomático e sem isquemia detectável, motivo pelo qual permaneceu em acompanhamento clínico.

ANÁLISE ULTRA-SONOGRÁFICA

A análise ultra-sonográfica mostrou que a área mínima da luz após o procedimento foi semelhante nos 3 grupos (7,03 mm² e 7,06 mm²). No seguimento tardio, os pacientes tratados com stents revestidos tiveram área mínima da luz significativamente maior que os tratados com stents

Tabela 4. Angiografia coronária quantitativa pré-intervenção nos 3 grupos.

| Variáveis | Stent com rapamicina de liberação rápida (n = 15) | Stent com rapamicina de liberação lenta (n = 15) | Stent não-revestido (n = 14) | p |
|-----------------------------|---|--|------------------------------|-------|
| Extensão da lesão (mm) | 11,4 ± 3,9 | 10,0 ± 3,23 | 10,4 ± 3,8 | 0,570 |
| Diâmetro de referência (mm) | 2,96 ± 0,3 | 2,98 ± 0,4 | 2,90 ± 0,4 | 0,735 |
| Diâmetro mínimo da luz (mm) | 0,94 ± 0,1 | 1,08 ± 0,3 | 0,97 ± 0,3 | 0,070 |
| Estenose do vaso (%) | 66,9 ± 7 | 61,5 ± 9 | 61 ± 9 | 0,445 |

n = número de pacientes.

não-revestidos (6,88 mm² e 7,13 mm² x 5,08 mm²).

O volume da hiperplasia intimal também foi significativamente menor nos grupos tratados com stents revestidos com rapamicina que no grupo tratado com stent não-revestido. Esses valores estão apresentados na Figura 3.

A Figura 4 mostra o exemplo de uma paciente diabética com lesão grave na coronária direita, tratada com stent revestido com rapamicina (liberação lenta), e as avaliações angiográficas e ultra-sonográficas tardias mostrando manutenção do resultado e ausência de hiperplasia intimal intra-stent.

DISCUSSÃO

Nos últimos 25 anos, o tratamento da doença coronária experimentou mudanças relevantes, e a introdução da angioplastia transluminal coronária teve influência decisiva nessas dire-

ções contemporâneas.

Entre as técnicas de angioplastia coronária, os stents representaram o avanço mais importante. Resolvidos os problemas iniciais inerentes a essas próteses, como trombose subaguda e problemas hemorrágicos decorrentes de anticoagulação excessiva, os stents comprovaram sua eficácia, demonstrando, na maioria das situações, melhores resultados que os da própria angioplastia com cateter-balão^(1, 25, 26).

Entretanto, com a difusão crescente e rápida dos stents coronários, a Cardiologia intervencionista defrontou-se com um novo problema, a reestenose intra-stent. Apesar de sua incidência ter sido baixa em ensaios prospectivos e randomizados (10% a 30%), a reestenose intra-stent pode atingir cifras mais elevadas em situações de maior complexidade, como, por exemplo, diabetes melito ou vasos ocluídos^(27, 28).

Estudos recentes comprovaram que o principal mecanismo etiopatogênico na reestenose

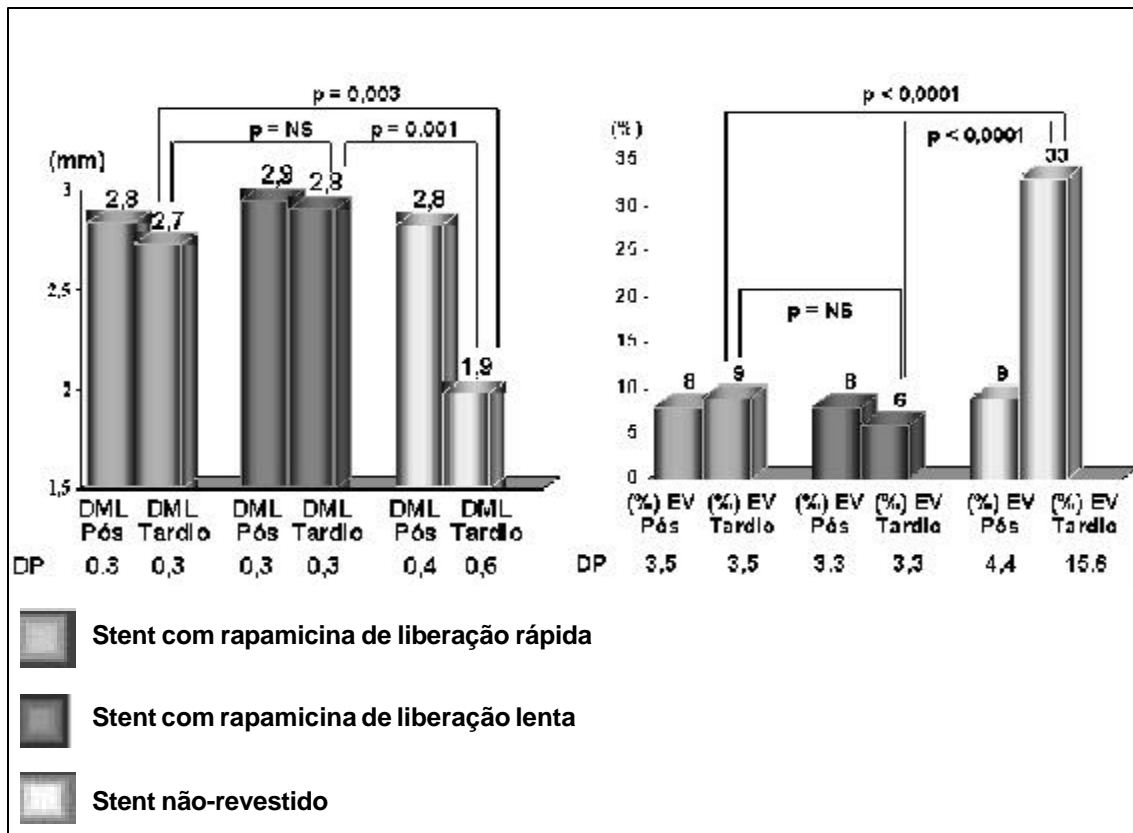


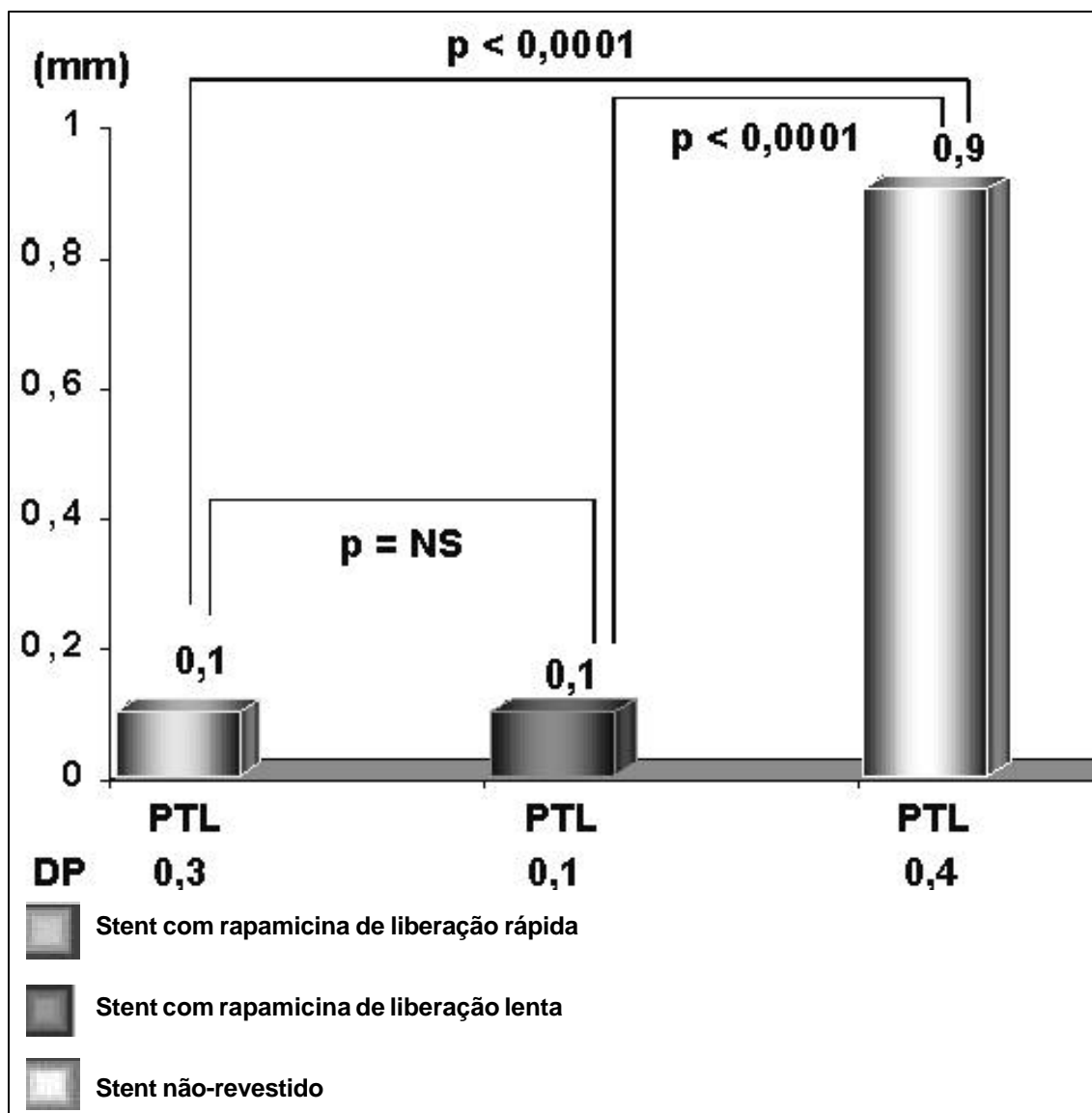
Figura 1. Diâmetro mínimo da luz (DML) e estenose do vaso (EV), pós e tardio.

intra-stent é a proliferação neo-intimal^(3, 4, 29). Por isso, pesquisadores têm envidado grandes esforços no sentido de reduzir o crescimento de tecido intimal que ocorre após o implante de stents. Têm-se utilizado stents radioativos⁽³⁰⁾, cateteres emitindo radiação gama e radiação beta após o implante de stents^(31, 32) e stents revestidos com fármacos antiproliferativos^(33, 34).

A quantidade de hiperplasia intimal que geralmente ocorre após o implante de stents não-revestidos com medicamentos varia de 19% a

48% do volume do stent^(24, 35), medida pelo ultrassom intracoronário.

Em nosso estudo, apesar de diferenças na população e no tipo de stent utilizado limitarem a comparação com outros do mesmo gênero, o grupo de pacientes com stents não-revestidos teve uma média de 42 mm³ de hiperplasia neo-intimal, o que corresponde a 30% do volume do stent. O grau médio de hiperplasia neo-intimal nos pacientes com stents revestidos com liberação rápida foi de 3,2 mm³ (2,5% do volume



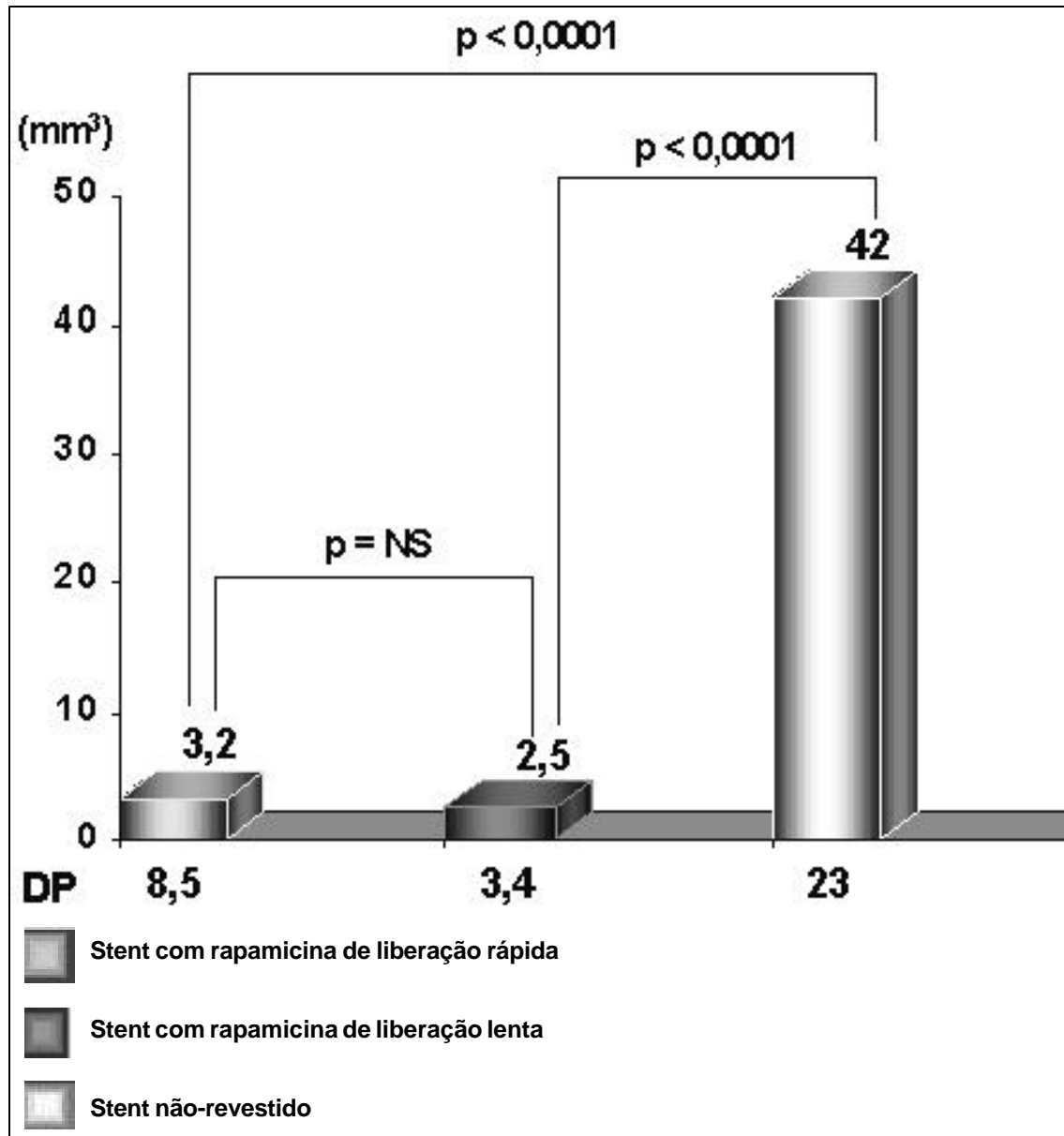
NS = não significativo.

Figura 2. Perda tardia da luz (PTL) menor no grupo de stents revestidos.

total do stent) e naqueles com liberação lenta foi de 2,5 mm³ (2,5% do volume total do stent). Essas diferenças significativas no grau de hiperplasia neo-intimal refletem a ação antiproliferativa da rapamicina^(19, 20, 34).

A perda tardia da luz após implante de stents, medida pela angiografia coronária quantitativa, varia de 0,65 mm a 0,9 mm. Em nosso estudo, a perda tardia da luz intra-stent no grupo de paci-

entes com stents não-revestidos foi de 0,91 mm. Nos pacientes com stents revestidos com rapamicina, a perda tardia foi significativamente menor, com 0,1 mm nos 2 grupos. Esses valores de perda tardia da luz intra-stent são baixos e concordantes com os encontrados no estudo randomizado e multicêntrico RAVEL⁽³⁶⁾ (perda tardia igual a zero). Mais uma vez, é lícito concluir, a ação citostática da rapamicina revestin-



NS = não significativo.

Figura 3. Volume da hiperplasia intimal = volume do stent - volume da luz.

do os stents é responsável por esses resultados.

Como consequência da perda tardia da luz mínima no grupo dos stents revestidos, a média dos diâmetros mínimos da luz intra-stent no seguimento tardio foi significativamente maior nesse grupo (2,7 mm para os de liberação rápida e 2,8 mm para os de liberação lenta) que nos pacientes com stents não-revestidos (1,9 mm). Outros estudos, como Benestent II⁽¹⁾, tiveram diâmetro mínimo da luz pós-procedimento semelhante ao nosso (2,7 mm). Entretanto, na evolução tardia, houve perda luminal e o diâmetro mínimo da luz tardio foi de 1,89 mm. Esses resultados são muito semelhantes aos encontrados em nosso grupo controle (stents não-revestidos) e confirmam que a perda tardia da luz arterial após implante de stents varia de 0,7 mm a

1,0 mm.

Somente a aplicação de radioterapia com cateteres após o implante de stents⁽³¹⁾ reduziu a perda tardia da luz de maneira consistente.

Em nossa série, não ocorreu trombose aguda, subaguda ou tardia (até 12 meses), e após o implante de stents em grandes estudos a incidência desse evento foi menor que 1%⁽³⁷⁾. No estudo RAVEL⁽³⁶⁾, foram implantados stents revestidos com rapamicina em 120 pacientes e a trombose tardia também não ocorreu. Para evitar possíveis riscos desse evento, pelo provável retardo na endotelização dos stents revestidos, prolongamos o uso do clopidogrel nos pacientes de nosso estudo, até 60 dias após o procedimento.

O stent Bx Velocity[®] não-revestido, utilizado em nosso estudo, é o mesmo do estudo multi-

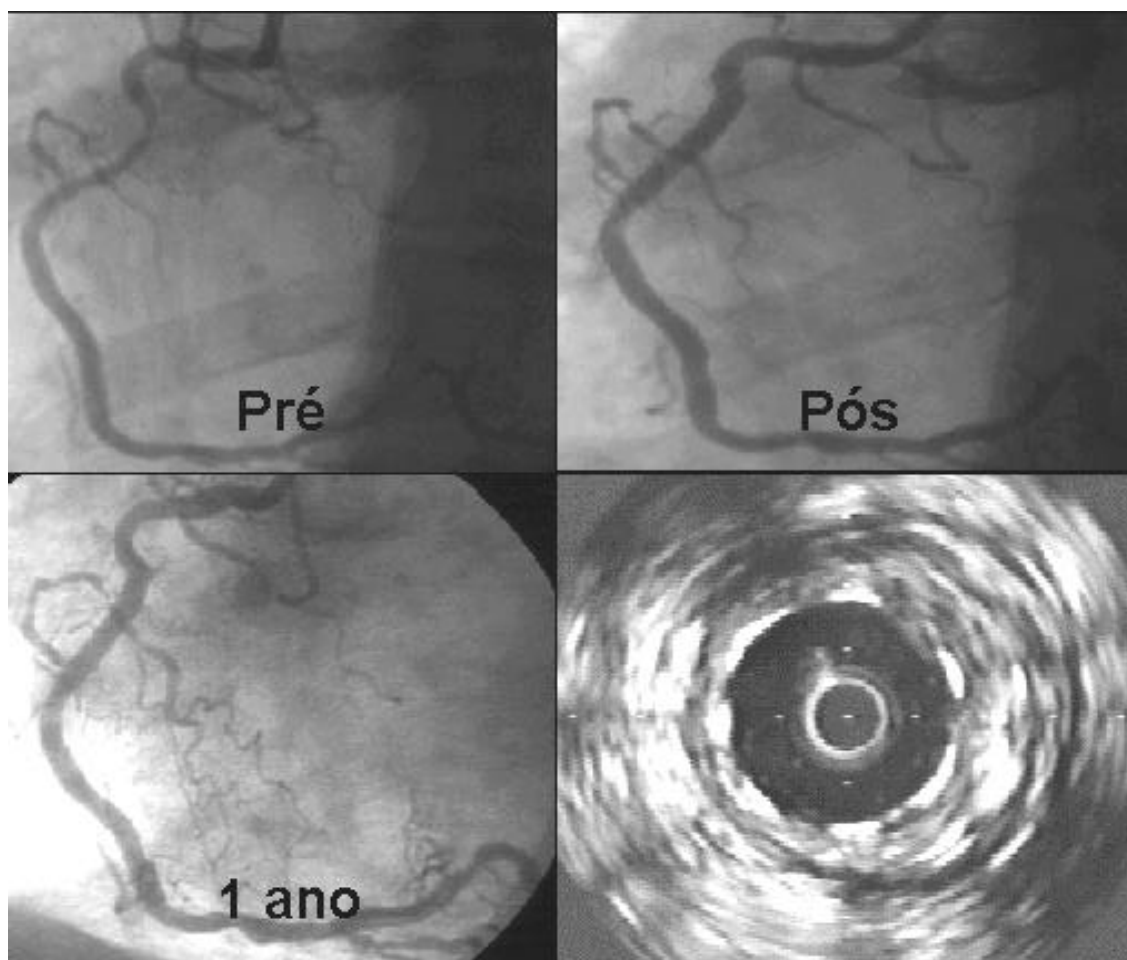


Figura 4. Pré, pós e seguimento tardio após implante de stent revestido com rapamicina.

cêntrico RAVEL⁽³⁶⁾, em que cerca de 120 pacientes (grupo controle) foram tratados. A perda tardia da luz nesse grupo (0,80 mm) foi semelhante à nossa, assim como a reestenose angiográfica, que foi de 26% no estudo randomizado e de 21% em nossa série.

Para a liberação local de fármacos, os stents constituem o instrumento ideal⁽³⁸⁾, pois, com essas próteses, diferentemente dos balões com microporos, existe a possibilidade da liberação contínua do fármaco por vários dias ou semanas. Como os mecanismos etiopatogênicos da reestenose são ativados com a lesão pelo balão e persistem por tempo superior a um mês⁽³⁹⁾, a liberação contínua e por tempo prolongado do agente antiproliferativo é benéfica, impedindo a reativação do processo de reestenose.

Os stents revestidos com rapamicina na formulação rápida têm uma camada a menos do polímero e, portanto, deveriam apresentar menor intensidade da resposta inflamatória, quando comparados aos stents revestidos com a formulação lenta. Por outro lado, nessa formulação, o fármaco permanece mais tempo em contato com a camada íntima da artéria e poderia ter maior efeito antiproliferativo. Em nosso estudo, os 2 grupos com stents revestidos com rapamicina nas formulações rápida e lenta não

apresentaram qualquer diferença entre si. O grau de proliferação neo-intimal intra-stent foi o mesmo segundo a análise ultra-sonográfica, assim como a perda tardia da luz intra-stent pela angiografia coronária quantitativa nos dois grupos⁽⁴⁰⁾. Nos grandes estudos randomizados (RAVEL e SIRIUS), foram utilizados os stents com formulação lenta.

Nos seguimentos clínico, angiográfico e ultra-sonográfico tardios dos pacientes com stents revestidos, já com 24 meses⁽⁴¹⁾, 1 paciente do grupo de liberação rápida teve infarto aos 14 meses de evolução, mas não relacionado ao stent implantado.

A perda tardia da luz e o grau de hiperplasia intimal, já avaliados, recentemente, no seguimento angiográfico de 2 anos⁽⁴¹⁾, continuam mínimos e os pacientes persistem sem reestenose intra-stent.

Os stents revestidos com rapamicina possibilitarão, diante das análises aqui feitas, a redução significativa das taxas de reestenose coronária para níveis próximos de zero. Com a comprovação clínica em grandes estudos randomizados já divulgados (RAVEL e SIRIUS)⁽³⁶⁾, os stents revestidos com rapamicina representam uma revolução na terapêutica da doença coronária.

INTIMAL HYPERPLASIA INHIBITION AFTER RAPAMYCIN ELUTING STENT IMPLANTATION

FAUSTO FERES, ALEXANDRE ABIZAID, AMANDA G. M. R. SOUSA, J. EDUARDO SOUSA

Intimal hyperplasia response continues to be a major component to the restenotic process problem after stent implantation. To test the hypothesis that a drug eluting stent could reduce intimal hyperplasia, it was utilized the Bx Velocity™ stent coated with rapamycin (sirolimus), a macrolide antibiotic with immunosuppressive properties. The primary endpoint objective of this study was to compare in-stent hyperplasia volume determined by intravascular ultrasound and in-stent late loss measured by angiography. Forty-five patients met the inclusion criteria and were divided in 3 groups: in the first 15 patients, fast release rapamycin eluting stent was implanted; in the second 15, slow release rapamycin eluting stent was used; and in the third group, 15 patients were treated with a bare stent Bx Velocity™. Procedural and clinical success was 100%. In-stent late loss was higher in the bare stent group, 0.91 mm versus 0.11 mm in the drug eluting stents. Angiographic restenosis occurred in 21.4% in the bare stent group and no patients in the rapamycin eluting stent groups. In-stent volume of intimal hyperplasia was 3.2 mm³ in the fast release group, 2.5 mm³ in the slow release group and 42 mm³ in the bare stent group ($p < 0.0001$). Based on this study we conclude that the rapamycin eluting stents reduce in-stent intimal hyperplasia and consequently coronary restenosis.

Key words: stent, restenosis, intimal hyperplasia, rapamycin.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;2:259-73)

RSCESP (72594)-1210

REFERÊNCIAS

1. Serruys PW, Van Hout B, Bonnier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C, et al. Randomized comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998;352:673-81.
2. Feres F, Pinto IMF, Mattos LAP, Tanajura LF, Centemero M, Sousa AGMR, et al. Stent coronário: experiência com a prótese de Gian-turco-Roubin. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1995;5:568-72.
3. Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, Wong SC, et al. Endovascular stents reduce restenosis by eliminating geometric arterial remodeling: a serial intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(suppl A):36 [abstract].
4. Painter JA, Mintz GS, Wong SC, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, et al. Serial intravascular ultrasound studies fail to show evidence of chronic Palmaz-Schatz stent recoil. *Am J Cardiol* 1995;75:398-400.
5. Casterella PJ, Teirstein PS. Prevention of coronary restenosis. *Cardiol Rev* 1999;7:19-31.
6. Sousa AGMR. Avaliação comparativa randomizada dos efeitos da endoprótese de Palmaz-Schatz revestida com heparina e da angioplastia coronária com o balão: análise pela angiografia coronária quantitativa. São Paulo, 1998. (Tese de Livre-Docência) Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
7. Feres F, Pinto IMF, Centemero M, Tanajura LFL, Abizaid AC, Abizaid A, et al. Intimal proliferation after heparin coated Palmaz-Schatz stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(suppl C):434 [abstract].
8. Vezina C, Kudelski A, Sehgal SN. Rapamycin (AY-22, 989), a new anti-fungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *J Antibiot*

- ot (Tokyo) 1975;28:721-6.
9. Sehgal SN, Baker H, Vezina C. Rapamycin (AY-22, 989), a new anti-fungal antibiotic, II. Fermentation, isolation and characterization. *J Antibiot (Tokyo)* 1975;28:727-32.
 10. Marx SO, Jayaraman T, Go LO, et al. Rapamycin-FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1995;76:412-7.
 11. Poon M, Marx SO, Gallo R, et al. Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration. *J Clin Invest* 1996;98:2277-83.
 12. Grothe CG, Backham L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang P, et al. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation* 1999;67:1036-42.
 13. Heitman J, Movva NR, Hall MN. Targets for cell cycle arrest by the immunosuppressant rapamycin in yeast. *Science* 1991;253:905-9.
 14. Dumont FJ, Staruch MJ, Kooprak SL, et al. Distinct mechanisms of suppression of murine T-cell activation by the related macrolides FK-506 and rapamycin. *J Immunol* 1990;144:251-8.
 15. Marx SO, Jayaraman T, Go LO, Marks AR. Rapamycin-FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1995;76:412-7.
 16. Muller DW, Ellis S, Topol EJ. Experimental models of coronary artery restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:418-32.
 17. Gregory CR, Huie P, Billingham ME, Morris RE. Rapamycin inhibits arterial intimal thickening caused by both alloimmune and mechanical injury. *Transplantation* 1993;55:1409-18.
 18. Gregory CR, Huang X, Pratt RE, Dzau VJ, Shorthouse R, Billingham ME, et al. Treatment with rapamycin and mycophenolic acid reduces arterial intimal thickening produced by mechanical injury and allows endothelial replacement. *Transplantation* 1995;59:655-61.
 19. Gallo R, Padurean A, Jayaraman T, Marx S, Roque M, Adelman S, et al. Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation* 1999;99:2164-70.
 20. Carter AJ, Bailey LR, Llanos G, Lieuallen W, Kopia G, Papandreou G, et al. Stent based sirolimus delivery reduces neointimal proliferation in a porcine coronary model of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(suppl A):13A [abstract].
 21. 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;91:1676-88.
 22. Pinto IMF, Sousa AGMR, Feres F, Tanajura LFL, Mattos LAP, Maldonado G, et al. Utilidade da angiografia digital na realização da angioplastia coronária: análise de cem casos. *Arq Bras Cardiol* 1992;59:255-9.
 23. Mehran R, Mintz GS, Hong MK, Tio FO, Braumwell O, Brahimi A, et al. Validation of the in vivo intravascular ultrasound measurement of in-stent neointimal hyperplasia volumes. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:794-9.
 24. Dussaillant GR, Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, et al. Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:720-4.
 25. Stone GS, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, et al., for the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators. *N Engl J Med* 2002;346:957-66.
 26. Weaver WD, Reisman MA, Griffin JJ, Buller CE, Leimgruber PP, Henry T, et al., for the OPUS-1 Investigators. Optimum percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with routine stent strategy trial (OPUS-1): a randomised trial. *Lancet* 2000;355:2199-203.
 27. 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;32:584-9.
 28. Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, Molstad P, Albertsson P, Mangschau A, et al. Sustained benefit of stenting chronic coronary occlusion: long-term clinical follow-up of the stenting in chronic coronary occlusion (SICCO) study. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:305-10.
 29. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, Walley VM, Edwards WD, Schwartz RS, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation* 1999;99:44-52.

30. Carter AJ, Bailey LR, Llanos G, Lieuallen W, Kopia G, Papandreou G, et al. Stent based sirolimus delivery reduces neointimal proliferation in a porcine coronary model of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(suppl A):13A [abstract].
31. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997;336:1697-703.
32. Raizner AE, Oesterle SN, Waksman R, Serruys PW, Colombo A, Lim YL, et al. Inhibition of restenosis with beta-emitting radiotherapy. Report of the proliferation reduction with vascular energy trial (PREVENT). *Circulation* 2000;102:951-8.
33. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Mid- (4 month) and long-term (1 year) QCA and three dimensional IVUS follow-up after implantation of sirolimus-coated stent in human coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2001;37 (suppl A):8A [abstract].
34. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, et al. Sustained suppression of neo-intimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001;104:2007-11.
35. Feres F, Costa MA, Abizaid A, et al. Comparison between sirolimus-coated and noncoated stent implantation in human coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(suppl A):47A [abstract].
36. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Perin M, Ban Hayashi E, et al. A randomized, double-blind study with the sirolimus-eluting Bx Velocity™ balloon expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions. *N Engl J Med* (in press).
37. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent anticoagulation restenosis study investigators. *N Engl J Med* 1998;339(23):1665-71.
38. Lincoff AM, Topol EJ, Ellis SG. Local drug delivery for the prevention of restenosis. Fact, fancy, and future. *Circulation* 1994;90:2070-84.
39. Schwartz RS, Murphy JG, Edwards WD, Camrud AR, Vlietstra RE, Holmes DR. Restenosis after balloon angioplasty: a practical proliferative model in porcine coronary arteries. *Circulation* 1990;82:2190-200.
40. Feres F, Abizaid A, Alvaréz G, Staico R, Pinto I, Mattos LA, et al. Sirolimus coated stent versus bare stent: angiographic and IVUS analysis at four-month and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2002;5(suppl A):59A.
41. Sousa JE, Abizaid A, Abizaid AS, Popma JJ, de Feyter P, Feres F, et al. Late (two year) follow-up from the first-in-man (FIM) experience after implantation of sirolimus-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2002;5(suppl A): 21A.