

Stents com Eluição de Sirolimus para Tratamento de Estenose em Artérias Coronárias de Pequeno Calibre: O que Aprendemos?

Sirolimus-Eluting Stents for the Treatment of Stenoses in Small Coronary Arteries: What Have We Learned?

Ricardo A. Costa, MD e Alexandra J. Lansky, MD

Cardiovascular Research Foundation and Columbia University Medical Center - Nova York, NY, USA

A intervenção coronariana percutânea (ICP) em vasos de pequeno calibre (definida de maneira ampla como estenose em vaso com diâmetro de referência inferior a 2,75-2,80 mm ou 3,00 mm)^{1,2} tem sido historicamente associada a altas taxas de reestenose (18-52%) e revascularização do vaso (até 27%)^{1,3-5}. Antes do advento dos *stents* revestidos com medicamentos, havia uma forte relação entre reestenose e calibre do vaso, com uma associação inversa entre o calibre do vaso e reestenose angiográfica, atribuída à quantidade desproporcionalmente maior de hiperplasia neointimal (HNI) em relação ao calibre dos pequenos vasos^{1,3}. Esse fenômeno parecia ser agravado em diabéticos, que muitas vezes apresentam artérias “pequenas” em virtude de doença coronariana difusa e exagerada resposta proliferativa neointimal⁴. Diversos estudos tentaram demonstrar a eficácia do implante de endopróteses em comparação com angioplastia transluminal coronariana (ATC) por balão em vasos de pequeno calibre, mas os resultados foram controversos. Entretanto, uma recente metanálise de 11 estudos clínicos randomizados (2.971 pacientes) comparou o uso de *stents* não-revestidos com ATC por balão em vasos de 2,22 a 2,60 mm, e os resultados demonstraram que o implante de endoprótese reduziu a reestenose ($p = 0,003$), com risco relativo de 0,77 (IC 95% 0,65, 0,92)¹.

Com a introdução dos *stents* revestidos com sirolimus, muitos esperavam que a sua eficácia na prevenção de reestenose em lesões não-complicadas fosse estendida para subgrupos de alto risco, como vasos pequenos. Em seu artigo para os *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, Devito e cols.⁶ relataram os resultados obtidos com 80 pacientes incluídos em um estudo prospectivo não-randomizado que comparou o *stent* revestido com sirolimus (Cypher®) com um *stent* não-revestido (Multi-Link Pixel®) no tratamento de lesões coronarianas primárias em vasos de 2,20 a 2,75 mm de diâmetro. Todas as endopróteses foram implantadas com sucesso, e as dimensões finais da luz foram semelhantes nos dois

grupos. (É importante observar que, nessa investigação, os pacientes foram incluídos consecutivamente em dois momentos distintos, e embora os dados clínicos e demográficos iniciais fossem compatíveis, os dois grupos não eram totalmente homogêneos em relação a alguns critérios importantes, como complexidade da lesão e tamanho da endoprótese). No acompanhamento, perda tardia da luz (PTL), reestenose e área de hiperplasia neointimal (HNI) foram reduzidas significativamente com o emprego de *stent* com sirolimus; além disso, houve redução de 3,5 vezes na revascularização da lesão-alvo (RLA) com o uso de *stent* com sirolimus em comparação com *stent* comum, diferença essa que não alcançou significância estatística.

O desempenho do *stent* com sirolimus em “vasos pequenos” foi avaliado em vários estudos clínicos randomizados e registros (tab. 1). A PTL, um substituto da hiperplasia neointimal, foi reduzida de forma significativa com o uso de *stent* com sirolimus em vasos pequenos comparado com o *stent* comum, ficando em 98,7%, 78,8%, 81%, 88,2% e 82,2% nos estudos RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS e SES-SMART, respectivamente^{2,5,7-10}. No estudo de Devito, a PTL foi reduzida em 77,5%, $p < 0,001$ ⁶. No SIRIUS-2.25, a PTL intra-*stent* foi ligeiramente mais elevada (0,36 mm) do que nos outros estudos (0,01-0,21 mm) (tab. 1). As porcentagens de diabéticos (40%) e lesões complexas (B2/C) desse estudo eram maiores¹¹. Os pacientes diabéticos tem demonstrado apresentar maior PTL do que os não-diabéticos^{12,13}. Na análise de Devito, que também tinha 40% de diabéticos porém lesões menos complexas, a PTL foi de 0,25 mm⁶. De modo geral, as PTL foram comparáveis às das lesões em vasos de maior diâmetro tratados com *stents* revestidos com sirolimus^{7-9,14} e consideravelmente menores do que as dos *stents* comuns (0,80-1,05 mm)^{2,5,7,10}, confirmando a regularidade e eficácia dos *stents* com sirolimus na prevenção de HNI, apesar das diferenças relativas à porcentagem de pacientes diabéticos, ao calibre do vaso e às características da lesão.

Tabela 1 - Estudos clínicos de *stents* com sirolimus em “vasos pequenos”

	RAVEL* ⁷	SIRIUS ¹⁷	E-SIRIUS ¹⁰	C-SIRIUS ⁵	SES-SMART ²	RESEARCH ¹⁴	SVELTE ¹⁵	SIRIUS 2,25mm ¹¹	Devito e cols. ⁶
Número de pacientes	42	350	175	50	129	91 [§]	101	100	50
Diabéticos, %	19	27,1	19	24	19,4	26	26,7	40	40
Lesão de classe IIb/C (ACC/AHA), %	61,9	59 [†]	-	64	30,4	92 [¶]	-	71	32
ACQ									
DR, mm	2,09	2,41	2,60	2,65	2,22	1,88	2,36	2,04	2,44
Extensão da lesão, mm	9,5	14,6	14,9	14,5	13,0	12,3	14,5	12,2	13,8
Acompanhamento (6-8 meses)									
Perda tardia da luz, mm									
Intra-stent [#]	0,01	0,17	0,20	0,12	0,16	-	0,21	0,36	0,25
No segmento do vaso-alvo*	-0,04	0,23	0,19	0,12	0,16	0,07	0,21	0,23	0,30
Reestenose binária, %									
Intra-stent [#]	0	3,9	3,9	0	4,9	10,7	3,2	11,7	0
No segmento do vaso-alvo**	0	11,6	5,9	2,3	9,8	10,7	6,3	16,9	4
USIC									
Área de HNI, mm ²	0,11	0,58	-	-	-	-	0,08	0,16	0,24
Evolução clínica									
Acompanhamento	12 meses	12 meses	9 meses	9 meses	8 meses	12 meses	12 meses	6 meses	8 meses
RLA, %	0	5,7	4	4	7	5,5	3	4,3	4
Qualquer evento cardíaco adverso maior, ^{††} %	5,8 ^{‡‡}	9,4	8	4	9,3 ^{§§}	7,7	7,9	7,4	4
TSS (n)	0	1	2	1	1	1	0	1	0
<p>Valores expressos em médias ou frequências (% do total da coluna). *Subanálise relatando o tercil inferior de calibre do vaso †Subgrupo de stent com sirolimus do SIRIUS comparado com o SVELTE em relação ao diabetes, DR (2,20-2,75 mm) e extensão da lesão (> 15 mm, estimada). ‡Subgrupo com lesão tratada apenas com stents com sirolimus de 2,25mm. §Inclui 112 lesões. Apenas do tipo B2. ¶Porcentagem geral de pacientes com lesões complexas no estudo. #Intra-stent – definida como área compreendida pelo segmento coberto pelo stent. ** No segmento do vaso-alvo – definido como área do segmento coberto pelo stent mais os 5 mm proximais e distais à prótese. ††Eventos clínicos adversos maiores, geralmente definidos como morte, infarto do miocárdio e/ou revascularização de lesão-alvo. ‡‡Porcentagem geral de pacientes com eventos clínicos adversos maiores no grupo de stent com sirolimus do estudo RAVEL. §§Inclui 1 (0,8%) AVC. ACC/AHA=American College of Cardiology/American Heart Association; AVC = acidente vascular cerebral; USIC = ultra-som intracoronário; ACQ = angiografia coronariana quantitativa; DR = diâmetro de referência; TSS = trombose subaguda intra-stent; RLA = revascularização da lesão-alvo</p>									

A clássica relação inversa entre calibre do vaso e reestenose não foi observada com o uso de *stents* com sirolimus no estudo RAVEL (0% de reestenose em todos os diâmetros de vaso)⁷. Entretanto, em uma subanálise do estudo SIRIUS (em que as lesões eram mais extensas e mais complexas), as lesões foram divididas em tercils de acordo com o calibre do vaso, e a porcentagem de reestenose intra-stent foi de 5%, 2,5% e 1,9% com o uso de *stent* com sirolimus em vasos pequenos (2,32 mm), médios (2,78 mm) e grandes (3,31 mm). Da mesma forma, a porcentagem de reestenose no segmento do vaso-alvo foi maior em vasos pequenos (17,6%), em comparação com vasos médios (6,6%) e grandes (1,9%)⁹. Conseqüentemente, as reduções de risco de reestenose no segmento do vaso-alvo com o uso de *stent* com sirolimus caíram para 93,7%, 81,7% e 58,8% em vasos grandes, médios e pequenos, respectivamente. As taxas de reestenose do SIRIUS-2.25 foram comparáveis

às do tercil de “vasos pequenos” do SIRIUS e associadas com comprimento da endoprótese, diabetes e número de próteses implantadas¹¹. No artigo de Devito, houve 0% de reestenose intra-stent e apenas 4% de reestenose no segmento do vaso-alvo com *stents* com sirolimus, comparado com 33,3% de reestenose intra-stent e 36,7% de reestenose no segmento do vaso-alvo com o emprego de *stent* comum (p < 0,001)⁶. Resultados semelhantes foram encontrados nos estudos RAVEL, E-SIRIUS, C-SIRIUS e SVELTE^{5,7,10,15}. No RESEARCH, o calibre do vaso era consideravelmente menor do que nos outros estudos (tab. 1), e os casos de reestenose (apenas intra-stent) ocorreram principalmente após o tratamento de lesões ostiais¹⁴. É importante ressaltar que, na subanálise de diabéticos do SES-SMART, o *stent* com sirolimus foi associado com redução significativa de PTL e reestenose, em comparação com o *stent* comum; entretanto, quando apenas os pacientes insulino-

dependentes foram levados em consideração (35%), a taxa de reestenose com o uso de *stent* com sirolimus subiu para 40%¹². Esses dados levam às seguintes considerações em relação ao uso de *stent* com sirolimus em vasos pequenos: 1) as taxas de reestenose nos vasos pequenos são mais elevadas do que nos vasos de maior calibre; 2) a reestenose parece aumentar de acordo com a gravidade da lesão e área coberta pela endoprótese; 3) pacientes diabéticos apresentam taxas mais altas de reestenose. Talvez isso se deva não apenas à resposta vascular hiperproliferativa e agressiva observada com frequência, mas também ao implante sub-ótimo do *stent* (cobertura incompleta da lesão e expansão insuficiente do *stent*), uma vez que os diabéticos muitas vezes apresentam lesões longas e difusas (como foi mencionado anteriormente); e 4) a taxa mais elevada de reestenose “no segmento do vaso-alvo” (comparado com reestenose “intra-*stent*”) encontrada na maioria dos estudos (tab. 1) pode ser conseqüência de cobertura incompleta da lesão e/ou segmento lesado durante a realização de intervenção coronariana percutânea. Esses problemas foram identificados por alguns autores^{8,16}. Para a obtenção de melhores resultados com vasos pequenos é essencial o aprimoramento das técnicas de aplicação dos “*stents* com eluição de medicamento” – reduzindo ao mínimo o trauma da área lesada com o emprego de balões curtos de pré-dilatação, cobrindo toda a lesão/segmento lesado, usando balões curtos para a pós-dilatação (posicionados no interior da área coberta para evitar lesão além das bordas dos *stents*) e efetuando uma aposição completa, no caso de múltiplas próteses, evitando falhas.

Estudos anteriores realizados com a utilização de ultrassom intracoronariano (USIC) demonstraram que o diâmetro luminal final em vasos com menos de 2,75 mm prevê a necessidade de revascularização¹⁷. Resultados semelhantes foram encontrados com o uso de *stents* com sirolimus. No subestudo de USIC do SIRIUS, constatou-se que uma área luminal mínima final intra-*stent* superior a 4,5 mm² em vasos com menos de 2,8 mm de diâmetro (por ACQ) representava um limiar que previa uma luz “adequada” pelo USIC no acompanhamento (>4,0 mm²). O valor preditivo positivo das dimensões do *stent* pelo USIC foi de 90%¹⁸. Além disso, Takebayashi e cols. relataram uma série de pacientes com falência no vaso-alvo após implante de *stent* com sirolimus, a maioria (especialmente reestenose intra-*stent*) associada com subexpansão do *stent*¹⁹. Isso era esperado, pois, uma vez que um medicamento que

se mostrou eficaz (nesse caso, o sirolimus) inibiu a maior parte da hiperplasia neointimal (tab. 1), a principal causa de reestenose intra-*stent* passou a ser a subexpansão da endoprótese. Por fim, uma porcentagem maior de área da placa e uma área maior de borda do *stent*/área luminal mínima de referência foi associada com estenose da borda no grupo de *stent* com sirolimus do estudo SIRIUS²⁰. Essas evidências indicam que a eficácia do *stent* com sirolimus depende da capacidade da prótese de impedir a formação de HNI e de uma técnica de aplicação perfeita. No contexto dos vasos de pequeno calibre, a realização de ICP guiada por USIC para a colocação de *stents* com sirolimus deve ser levada em consideração e até mesmo recomendada, pois apresenta algumas vantagens: 1) permite a avaliação precisa do diâmetro do vaso e da extensão da lesão antes do procedimento, o que ajuda os operadores a selecionarem a técnica e o dispositivo apropriados para a cobertura total da lesão e o emprego de um *stent* de tamanho adequado; 2) ajuda a identificar uma expansão inadequada do *stent*, permitindo que o operador dilate posteriormente a endoprótese para obter a expansão ideal.

Finalmente, o implante de *stents* com sirolimus em vasos pequenos tem sido associado com altas taxas de sucesso (> 95%) e segurança (comparáveis à de vasos maiores tratados com esses *stents*), refletindo-se na baixa incidência de trombose intra-*stent* e eventos clínicos adversos maiores no acompanhamento de médio e longo prazo (tab. 1)^{2,5,6,8,10,11,14,15}. Além disso, o *stent* com sirolimus levou a uma redução relativa de 70% a 81% da RLA comparado com o *stent* comum em estudos clínicos randomizados de “pequenos vasos”^{2,5,10}. Um fato importante é que as taxas de RLA e eventos clínicos adversos maiores (tab. 1) foram extraordinariamente baixas em todos os estudos (< 10%), sobretudo levando-se em consideração as lesões de alto risco e as populações de alto risco tratadas. Esses resultados confirmam o enorme impacto e os benefícios gerais do *stent* com sirolimus em comparação com *stent* comum e os importantes controles com ICP em vasos pequenos. No entanto, apesar do enorme avanço alcançado nessa área, o vaso de pequeno calibre ainda está associado com a ocorrência de reestenose após o implante de *stent* com sirolimus⁸. Portanto, ainda são necessários esforços no sentido de melhorar os resultados, como aprimoramento da técnica de aplicação dos *stents* e desenvolvimento de novas tecnologias específicas para vasos pequenos.

REFERÊNCIAS

1. Moreno R, Fernandez C, Alfonso F, Hernandez R, Perez-Vizcayno MJ, Escaned J et al. Coronary stenting versus balloon angioplasty in small vessels: a meta-analysis from 11 randomized studies. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1964-72.
2. Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E, Indolfi C, Marzocchi A, Manari A et al. Sirolimus-eluting vs uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial. *Jama*. 2004;292:2727-34.
3. Holmes DR Jr, Kereiakes DJ. The approach to small vessels in the era of drug-eluting stents. *Rev Cardiovasc Med*. 2005;6 Suppl 1:S31-7.
4. Saucedo JF, Popma JJ, Kennard ED, Talley JD, Lansky A, Leon MB et al. Relation of coronary artery size to one-year clinical events after new device angioplasty of native coronary arteries (a New Approach to Coronary Intervention [NACI] Registry Report). *Am J Cardiol*. 2000;85:166-71.
5. 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;43:1110-5.
6. Devito FS, Sousa AGMR, Feres F, Abizaid A, Staico R, Mattos LAP et al. Comparative Analysis of Intimal Hyperplasia After Sirolimus-Eluting Stent and Thin-Strut Bare Metal Stent Implantation in Small Coronary Arteries. *Arq Bras Cardiol*. 2006;86:268-75.
 7. Regar E, Serruys PW, Bode C, Holubarsch C, Guermonprez JL, Wijns W et al. Angiographic findings of the multicenter Randomized Study With the Sirolimus-Eluting Bx Velocity Balloon-Expandable Stent (RAVEL): sirolimus-eluting stents inhibit restenosis irrespective of the vessel size. *Circulation*. 2002;106:1949-56.
 8. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349:1315-23.
 9. Popma JJ, Leon MB, Moses JW, Holmes DR Jr, Cox N, Fitzpatrick M et al. Quantitative assessment of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in native coronary arteries. *Circulation*. 2004;110:3773-80.
 10. 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, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet*. 2003;362:1093-9.
 11. Nikolsky E, Moses JW, Cambier P, Bachinsky B, O' Shaughnessy C, Mehran R et al. Results from the 2.25mm Sirolimus-Eluting BS Velocity Stent Registry in Patients with Native Coronary Artery Lesions. *Am J Cardiol*. 2005;96 (Suppl 7A):179H.
 12. Ortolani P, Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E, Indolfi C, Aquilina M et al. Effect of sirolimus-eluting stent in diabetic patients with small coronary arteries (a SES-SMART substudy). *Am J Cardiol*. 2005;96:1393-8.
 13. Moussa I, Leon MB, Baim DS, O'Neill WW, Popma JJ, Buchbinder M et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (SIRolimus-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation*. 2004;109:2273-8.
 14. Lemos PA, Arampatzis CA, Saia F, Hoye A, Degertekin M, Tanabe K et al. Treatment of very small vessels with 2.25-mm diameter sirolimus-eluting stents (from the RESEARCH registry). *Am J Cardiol*. 2004;93:633-6.
 15. Sousa JE. SVELTE: Multicenter, Controlled Study of Sirolimus-Eluting Stents in Small Vessels. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT), Washington, DC [presentation]. http://www.tctmd.com/csportal/appmanager/tctmd/main?_nfpb=true&_pageLabel=TCTMDContent&hdCon=814312. 2004.
 16. Lemos PA, Saia F, Ligthart JM, Arampatzis CA, Sianos G, Tanabe K et al. Coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation: morphological description and mechanistic analysis from a consecutive series of cases. *Circulation*. 2003;108:257-60.
 17. Iakovou I, Mintz GS, Dangas G, Abizaid A, Mehran R, Lansky AJ et al. Optimal final lumen area and predictors of target lesion revascularization after stent implantation in small coronary arteries. *Am J Cardiol*. 2003;92:1171-6.
 18. Sonoda S, Morino Y, Ako J, Terashima M, Hassan AH, Bonneau HN et al. Impact of final stent dimensions on long-term results following sirolimus-eluting stent implantation: serial intravascular ultrasound analysis from the sirius trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1959-63.
 19. Takebayashi H, Kobayashi Y, Mintz GS, Carlier SG, Fujii K, Yasuda T et al. Intravascular ultrasound assessment of lesions with target vessel failure after sirolimus-eluting stent implantation. *Am J Cardiol*. 2005;95:498-502.
 20. Sakurai R, Ako J, Morino Y, Sonoda S, Kaneda H, Terashima M et al. Predictors of edge stenosis following sirolimus-eluting stent deployment (a quantitative intravascular ultrasound analysis from the SIRIUS trial). *Am J Cardiol*. 2005;96:1251-3.