

# EVOLUÇÃO DOS DISPOSITIVOS USADOS NA INTERVENÇÃO CORONARIANA PERCUTÂNEA

## EVOLUTION OF DEVICES USED IN PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

IVONE LOPES<sup>1\*</sup>, CLEYTON EDUARDO MENDES DE TOLEDO<sup>2</sup>

1. Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade INGÁ; 2. Farmacêutico, Doutor pela Universidade Estadual de Maringá, docente dos cursos de graduação em Farmácia e Medicina da Faculdade INGA.

\*Avenida Cuiabá, 1743, Jardim Ibirapuera, Sarandi, Paraná, Brasil. CEP: 87.112.000. [i.lobes.ivone@hotmail.com](mailto:i.lobes.ivone@hotmail.com)

Recebido em 22/09/2014. Aceito para publicação em 08/10/2014

### RESUMO

A intervenção coronariana percutânea (ICP) para o tratamento da doença arterial coronariana (DAC) se expandiu de forma acentuada nas últimas décadas tornando-se o método mais utilizado para revascularização do miocárdio. Os avanços tecnológicos dos instrumentais utilizados contribuíram para esta expansão, porém as ICPs, cursam com taxas variadas de um processo proliferativo chamado reestenose que leva a uma obstrução no local tratado perdendo o benefício inicial do procedimento. O advento dos Stents Farmacológicos representou um grande marco na cardiologia intervencionista por ser eficaz ao combater a reestenose coronariana porém, estes dispositivos podem cursar com um risco aumentado de trombose tardia. É um evento raro porém de evolução em alguns casos fatais.

**PALAVRAS-CHAVE:** Stent farmacológico, reestenose coronariana, trombose, intervenção coronariana percutânea.

### ABSTRACT

Percutaneous coronary intervention (PCI) for the treatment of coronary artery disease (CAD) has expanded dramatically in recent decades, becoming the most widely used method for myocardial revascularization. The technological advances of the instruments used have contributed to this expansion, but the PCIs, occur with varying rates of a proliferative process called restenosis leading to a blockage in the treated area losing the initial benefit of the procedure. The advent of Drug-Eluting Stents represented a mark in interventional cardiology to be effective to combat coronary restenosis however, these devices can evolve with an increased risk of late thrombosis. It is a rare event but of evolution in some cases fatal.

**KEYWORDS:** Drug-Eluting Stent, coronary restenosis, thrombosis, percutaneous coronary intervention.

### 1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares ainda é a primeira causa de mortalidade no mundo, apesar de grande avanço em sua prevenção e em seu tratamento<sup>1</sup>.

O tratamento percutâneo da doença arterial coronariana (DAC), iniciou-se em 1977 quando Dr. Andreas Gruetzig, desenvolveu o primeiro cateter balão. Este dispositivo apresentava limitações relacionadas com incidência elevada de dissecções e perda luminal tardia. O advento dos *stents* revolucionou a terapêutica percutânea da doença aterosclerótica. *Stents* são endopróteses vasculares, desenvolvidas com o objetivo de reduzir uma retração imediata da parede do vaso e, principalmente, diminuir a frequência de dissecção e o consequente número de eventos de oclusão aguda das artérias submetidas às intervenções coronarianas percutâneas (ICPs) com balão<sup>2</sup>. São produzidos com diferentes materiais, principalmente nitinol, aço e ligas de cromo e cobalto.

O uso desses dispositivos evidenciou a superioridade em maior ganho luminal inicial e menor reestenose tardia, pois reduzem a retração elástica aguda e o remodelamento negativo tardio do vaso, dois importantes mecanismos responsáveis pelo insucesso da terapêutica percutânea com cateter-balão<sup>3,4,5</sup>.

A combinação desses benefícios trouxe uma grande expansão na indicação dos procedimentos percutâneos, sendo o método terapêutico mais indicado pelos cardiologistas para revascularização do miocárdio, estes dados estão documentados por meio do registro CENIC (Central Nacional de Intervenções cardiovasculares), órgão oficial da SBHCI (Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista) que contabiliza os procedimentos percutâneos realizados em nosso país desde 1991<sup>4</sup>.

Entretanto, os *stents* metálicos intensificaram a proliferação neo-intimal, principal mecanismo da

reestenose intra-stent, que é consequência da resposta vascular à injúria causada pela ICP<sup>6</sup>.

Seria necessária uma década para que a solução desse problema fosse vislumbrada. O advento dos *stents* farmacológicos (SF), uma combinação das plataformas metálicas já existentes com medicamentos antiproliferativos e um polímero carreador foram marcantes na supressão da hiperplasia neo-intimal e assim viria mais uma vez revolucionar a intervenção coronariana. Embora tenham atingido seu objetivo principal de maneira eficaz, com a redução da ocorrência de reestenose, a segurança dos *stents* farmacológicos de primeira geração foi questionada pela baixa biocompatibilidade do polímero e retardada endotelização do *stent*, resultando em trombooses tardias e muito tardias. A degradação inapropriada desses polímeros e o alto peso molecular respondiam, em parte por esses problemas<sup>7,8</sup>.

Na última década, essa nova tecnologia sofreu marcante evolução com surgimento de novas plataformas, polímeros e fármacos antiproliferativos. Os novos polímeros presentes nas gerações atuais de SF geram uma mínima resposta inflamatória, em parte pelos novos elementos utilizados para sua confecção, tornando-os biocompatíveis e em alguns casos bioabsorvíveis; em algumas plataformas são aplicados apenas na superfície abluminal (externa) do *stent* o que reduz significativamente a massa polimérica utilizada. Sendo estes tratados por 2ª Geração de SF<sup>5,9</sup>.

O presente artigo discutirá sobre a evolução dos dispositivos utilizados nas ICPs para o tratamento da DAC.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica acerca dos dispositivos utilizados nas ICPs, onde o levantamento bibliográfico abrangeu publicações existentes nas bases de dados LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), biblioteca SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e PubMed (*National Center for Biotechnology Information – NCBI, U.S. National Library of Medicine*), tendo como palavra-chave: *stent* Farmacológico, reestenose coronariana, trombose, intervenção coronariana percutânea. Foram selecionados e revisados os artigos que abordaram a temática desde 1997 a 2014, independentemente do idioma da publicação.

## 3. DESENVOLVIMENTO

### Principais Evoluções Tecnológicas da Intervenção Coronariana Percutânea

Em 1977, Andreas Gruentzig, em Zurique, como alternativa ao tratamento da DAC, realizou exitosamente a primeira ICP, utilizando um cateter balão de fabricação

própria<sup>10</sup>. Porém observou-se que as angioplastias realizadas com cateter balão possuíam algumas importantes limitações no tratamento de doenças coronarianas complexas, não sendo muito raro resultar em extensas dissecções do leito arterial, fechamento abrupto do vaso e necessidade imediata de cirurgia cardíaca. Ficando restrita inicialmente a poucos doentes, sendo tratado apenas obstruções simples, bem definidas e de vaso único<sup>11</sup>.

Ainda assim, em torno de 20 a 50% dos pacientes tratados com angioplastia com balão, apresentavam recorrência da obstrução (reestenose), devido principalmente ao remodelamento negativo e recuo elástico do vaso<sup>12</sup>.

No ano de 1987 no Brasil, no Instituto Dante Pazzane de Cardiologia, viria a ser implantado em humanos o primeiro *Stent* metálico balão-expansivo de Palmaz-Schatz, superando as principais limitações da angioplastia com cateter-balão<sup>13</sup>.

Esse fato se deve aos *stents* coronarianos proporcionar um arcabouço semi-rígido dentro do lúmen do vaso, sendo assim, reduzem a reestenose mecânica ao minimizar a retração elástica aguda e o remodelamento negativo tardio do vaso que ocorrem após angioplastia por balão<sup>14</sup>.

Dois estudos, considerados um marco na cardiologia intervencionista, demonstraram a superioridade dos *stents* comparados ao balão. O primeiro deles, BENESTENT I, demonstrou que a reestenose angiográfica em seis meses foi significativamente reduzida no grupo dos *stents* (22%) quando comparado ao grupo da angioplastia com balão (32%;  $p=0,02$ ). O segundo estudo foi o STRESS, em que também foi demonstrado redução da reestenose no grupo do *Stent* comparado com o grupo da angioplastia com balão (31% versus 42%, respectivamente;  $p=0,04$ )<sup>15,16</sup>.

As ICP após o advento dos *stents* puderam ser disseminadas para todas as formas clínicas e variedades anatômicas de pacientes portadores de DAC ou seja, pacientes com doenças multiarteriais, doenças de ponte safena, angina instável, oclusões totais e infarto agudo do miocárdio<sup>17</sup>.

Apesar do sucesso destes *stents* em reduzir a reestenose, eles estão associados, em alguns casos, a maior hiperplasia neointimal que poderia resultar em reestenose intrastent, ocorrendo cerca de 20-30% dos pacientes até 6 meses tratados, e cerca de 40% em subgrupos com lesões mais longas, vasos de diâmetros menores, diabetes e lesões multiarteriais<sup>18</sup>.

Ao longo de praticamente uma década, tentou-se minimizar essa resposta hiperproliferativa de diversas maneiras. Os *stents* metálicos tiveram seu desenho aperfeiçoado, com a introdução de novas ligas metálicas e, sobretudo, diminuição da espessura das hastes, o que poderia minimizar a resposta inflamatória local<sup>19</sup>.

O uso de medicamentos antiproliferativos de efeito sistêmico, com objetivo de reduzir a hiperplasia neo-intimal foram utilizados mas não foi bem sucedido provavelmente pela baixa concentração dos mesmo no local da injúria arterial causada pela endoprótese<sup>20</sup>.

Como melhor alternativa pensou-se na implantação de *stents* revestidos com fármacos de ação antiproliferativa, com liberação local da substância, alcançando níveis teciduais adequados, obtendo-se a ação desejada. Os *Stents* farmacológicos surgiram da combinação do aumento do entendimento da biologia da reestenose com a escolha de medicamentos direcionados a uma ou mais séries de modificações biológicas do processo inflamatório. Sendo utilizado a plataforma dos *stents* já existentes, eluídos com medicamentos antiproliferativos carregados por um polímero<sup>20,21</sup>.

Os primeiros *stents* a demonstrar efetividade clínica, quando comparados aos *stents* convencionais, foram os *stents* Cypher (com eluição de Sirolimus) confirmado no estudo randomizado SIRIUS aprovado pela FDA em 2003 e o *Stent* Taxus (com eluição de paclitaxel) que teve sua eficácia demonstrada em diversos ensaios clínicos controlados (série de estudos Taxus) aprovado pela FDA em 2004, esses são considerados os SF de primeira geração<sup>22</sup>.

Estes dispositivos demonstraram redução significativa ao inibir a hiperplasia neointimal e consequentemente reduzir as taxas de reestenoses, principalmente em pacientes com lesões complexas, quando comparados os *stents* não farmacológicos.

Embora tenham atingido seu objetivo principal e de maneira eficaz, com a redução da ocorrência da reestenose, a segurança dos SF, foram questionadas pela biocompatibilidade subótima do polímero e endotelização tardia do *stent*, causando aumento do índice de trombose tardia e muito tardia<sup>23</sup>.

As hipersensibilidades secundárias à presença permanente de um polímero e o alto peso molecular são potenciais variáveis dessa ocorrência. Tornando naquele momento a trombose um dos maiores pesadelos na cardiologia intervencionista<sup>24</sup>.

Os avanços tecnológicos são constantes e seguiram em diversas direções: fármaco, polímero mais biocompatíveis ou mesmo ausência de polímero e também aperfeiçoamento das plataformas.

Sugiram assim, os SF de segunda geração com o objetivo de aumentar a segurança e a eficácia dos SF de 1ª Geração<sup>25</sup>. Estes geram uma mínima resposta inflamatória, em parte por utilizar preferencialmente liga metálica de cromo-cobalto, plataformas mais flexíveis com hastes mais finas, polímeros mais biocompatíveis ou biodegradáveis, em alguns casos aplicados na superfície abluminal (externa) do *stent*, o que reduz significativamente a massa polimérica utilizada.

Os SF com polímeros absorvíveis, que, uma vez tendo cumprido sua finalidade de transportar e controlar a liberação dos medicamentos antiproliferativos, iniciam um processo biológico de fragmentação e absorção pelo organismo do indivíduo tratado<sup>9</sup>.

O benefício desta tecnologia foi demonstrado no estudo LEADERS (*Limus Eluted from a Durable versus Erodable Stent Coating*), que comparou o ao *stent* Cypher, de primeira geração com polímero durável com o *stent* Biomatrix que carrega o fármaco biolimus A9, aplicado somente na face abluminal do *stent* (está em contato com a parede arterial) este fármaco é um composto imunossupressor e antiproliferativo da mesma família do sirolimus derivado da rapamicina, mas com solubilidade dez vezes maior quando comparado a este. Ao final deste seguimento clínico, o grupo de pacientes tratados com o novo *stent* com polímero absorvível apresentou tendência a menor quantidade de eventos cardíacos adversos e uma significativa redução na taxa de trombose após o primeiro ano de procedimento, mostrando ser mais seguro que o SF de primeira geração Cypher<sup>5</sup>.

Indubitavelmente os SF de segunda geração foram eficazes, porém os fenômenos trombóticos tardios apresentam trágicos desfechos, pois mesmo o polímero sendo biocompatível ou absorvível o metal do *stent* permanece no organismo sendo um “corpo estranho” presente por toda vida, sendo assim impede a resposta vasomotora natural da artéria coronária, além de contribuir para o risco aumentado da inflamação local em longo prazo, cicatrização endotelial incompleta associada ou não ao remodelamento positivo do vaso, com resultante má aposição tardia das hastes do *stent* ocasionando uma exposição crônica das hastes metálicas ao fluxo sanguíneo, tendo como consequência a trombose tardia ou muito tardia.

Sendo assim, surge uma quarta revolução na cardiologia intervencionista, as próteses bioabsorvíveis com intuito e proposta de resolver os problemas atuais da geração de *stents* farmacológicos.

Esses promovem a revascularização da estenose coronária, a manutenção do suporte mecânico durante a fase de cicatrização vascular e carregando o potencial de restauração da biologia e fisiologia vascular após a sua completa biorreabsorção<sup>26,27</sup>.

### Fisiopatologia da Reestenose

A reestenose pode ser definida como uma reobstrução da artéria, em maior ou menor grau, em consequência da resposta vascular à injúria causada após todas as modalidades de intervenções coronarianas percutâneas, formando no local tratado uma cicatrização excessiva do endotélio que reduz o diâmetro luminal do vaso. Esse fenômeno é de característica multifatorial relacionado ao paciente, a lesão tratada e ao procedimento. Caracterís-

ticas associadas a um maior risco de reestenose compreendem lesões mais longas, vasos de diâmetros menores, diabetes e lesões multiarteriais<sup>28,29</sup>.

A reestenose pode ser avaliada sob dois aspectos: angiográfico e clínico. Do ponto de vista angiográfico é classicamente definida como a presença de obstrução coronária angiográfica com perda igual ou maior que 50% do ganho inicial ao diâmetro obtido pela angioplastia no local previamente tratado e não existe um prazo para que isso aconteça, conceito feito pela *National Heart, Lung and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Registry*. Quanto ao aspecto clínico refere-se a recorrência de sintomas de isquemia miocárdica<sup>30</sup>.

Os estudos de ultrassom intracoronário possibilitam o entendimento da fisiopatologia da reestenose, revelando que ocorre geralmente devido a um destes dois mecanismos: o primeiro remodelamento vascular e recolhimento elástico, o segundo mecanismo hiperplasia intimal<sup>31</sup>.

A reestenose após balão é principalmente decorrente do recuo elástico e do remodelamento negativo, constitui um processo crônico, adaptativo, de alteração da geometria do vaso, esses fenômenos estruturais são caracterizados pelas mudanças desencadeadas na estrutura da artéria após dilatação pelo balão.

Dentre os processos de desenvolvimento da placa aterosclerótica, observa-se o remodelamento vascular. Trata-se da capacidade do vaso em crescer ou diminuir seu diâmetro. Quando o vaso desenvolve um alargamento compensatório ao aumento substancial da placa aterosclerótica, aumentando ou mantendo a luz vascular denomina-se de remodelamento positivo. Por outro lado o remodelamento negativo determina a redução do tamanho do vaso e, assim, juntamente com o recolhimento elástico contribui para reestenose coronária, deve-se principalmente, à contração vascular resultante da fibrose da camada adventícia<sup>32</sup>.

O mecanismo responsável pela reestenose após o implante de *stent* é a proliferação de células musculares lisas que está relacionado diretamente após o implante de *stent*, pois este provoca um estiramento maior da parede do vaso levando a uma injúria vascular mais profunda e extensa, assim tanto a resposta cicatricial quanto a resposta inflamatória são mais intensas após o implante de *stent*<sup>29</sup>.

A lesão reestenótica é tipicamente fibroproliferativa, com abundância de elementos celulares e matriz extracelular, e que se situa na junção placa-parede normal. No momento que ocorre a insuflação do balão ou do *stent* autoexpansivo para dilatar a área obstruída ocorre uma fratura da placa aterosclerótica, deslocamento da camada íntima e ruptura da média. A partir daí, ocorre uma proliferação celular, devido à reação inflamatória que se inicia, e portanto se tem a presença de infiltrado leucocitário com monócitos e macrófagos. Estes liberam fato-

res de crescimento e fator de agregação plaquetária (PDGF), e, assim, novas plaquetas migram para o local, piorando o processo. As plaquetas ativadas liberam mitógenos, incluindo o tromboxano A2, serotonina e fator de crescimento derivado da plaqueta, que promovem a proliferação das células musculares lisas. Essa ativação das células musculares lisas altera seu fenótipo de contrátil para sintético, esse ativado ou proliferativo-sintético é a forma predominante em obstruções reestenóticas<sup>16</sup>.

Consequentemente, após estes eventos, ocorre uma transformação de células musculares lisas arteriais, que migram da camada média para a íntima, e lá, se multiplicam. Embora a maioria dessas células tenham origem na camada média, fibroblastos da adventícia também migram para a íntima<sup>29</sup>.

O que contribui para a proliferação e migração das células musculares lisas é a disfunção endotelial, pois quando estas células estão intactas inibem o crescimento da mesma, através do estímulo da produção de óxido nítrico e heparan sulfato. Além disso, o óxido nítrico e a prostaciclina, também sintetizada pelo endotélio, inibem a agregação plaquetária. Paralelamente as células musculares lisas e fibroblastos que migram para lesão vascular possuem grande capacidade de síntese proteica e formação de matriz extracelular. Elas passam a secretar grande quantidade de proteoglicanos (sulfato de condroitina, dermatan sulfato e heparan sulfato) que é o componente principal da matriz extracelular. A medida que o processo de reparação vascular avança tem-se à deposição de colágeno, elastina e proteoglicanos. Estima-se que a participação da matriz extracelular no espessamento da íntima corresponda a 50-60% do volume tecidual total. Assim, durante os primeiros meses após a angioplastia, a neoíntima se expande e o volume adicional compreende células musculares lisas e matriz extracelular<sup>33</sup>.

### Fisiopatologia da Trombose

A trombose é um processo patológico caracterizado pela formação de uma massa estruturada chamada de trombo. As trombozes decorrentes das ICPs com balão ou *stent*, ocorrem devido lesões provocadas no endotélio, expondo a matriz extracelular subendotelial que é altamente trombogênica, facilitando a aderência e ativação plaquetária<sup>34</sup>.

A classificação proposta pelo Academic Research Consortium foi utilizada para a definição da trombose em definitiva (confirmação angiográfica ou anatomopatológica), provável (morte súbita  $\leq 30$  dias) ou infarto relacionado à região da artéria tratada, mesmo sem confirmação angiográfica) e possível (morte súbita  $> 30$  dias pós-stents farmacológicos)<sup>35</sup>.

Quanto ao momento da sua ocorrência, a trombose será aguda quando ocorrer nas primeiras 24 horas após a



intervenção coronariana; subaguda, entre 24 horas até os primeiros 30 dias; tardia, se ocorrer entre 30 dias e 1 ano; e muito tardia se ocorrer após 1 ano da intervenção. A trombose aguda/subaguda também poderá ser referida como precoce (early stent thrombosis: 0-30 dias)<sup>36</sup>.

Os pacientes submetidos a ICP com SF possuem maior predisposição a trombose tardia e muito tardia, pois as drogas antiproliferativas eluídas nos polímeros (sirolimus, paclitaxel e outros) reduzem as taxas de reestenose, mas também retardam a cicatrização do endotélio, mantendo as hastes do *stent* expostas aos fatores de coagulação. A presença do polímero pode ocasionar a inflamação local<sup>37</sup>.

Outros mecanismos envolvem má aposição das hastes, penetração com ruptura do núcleo necrótico da placa e hipersensibilidade ao polímero e/ou à droga<sup>38</sup>. Isto justifica o uso prolongado de inibidores plaquetários, e as drogas utilizadas para esse fim são o ácido acetilsalicílico (AAS) e o clopidogrel (em alguns casos o clopidogrel pode ser substituído por outros antiagregantes mais novos – ticagrelor ou prasugrel) constituindo a chamada dupla antiagregação plaquetária<sup>39</sup>.

A suspensão prematura ou inapropriada dos antiplaquetários pode ocasionar graves consequências e até mesmo resultados fatais. A fim de diminuir esse risco, recomenda-se manter a terapia antiplaquetária dupla por pelo menos um ano após implante de *stent* farmacológico e para os *stent* não farmacológico de quatro a seis semanas após o tratamento<sup>40</sup>.

Assim é importante considerar se o paciente necessitará de uma cirurgia não cardíaca após o implante que requeira a suspensão do antiplaquetário, pois neste caso poderá ser mais prudente o implante de um *stent* convencional, cujo a terapia antiplaquetária é mais curta<sup>37</sup>.

## Mecanismo de ação dos principais fármacos utilizados nos *stents*

### Família Limo

A maioria dos representantes desta categoria é análoga ao sirolimo (originalmente conhecido como rapamicina). Os principais exemplos de outros fármacos da família limo são everolimo, zotarolimo, biolimo A9, Novolimo e Miolimo. O sirolimus é um antibiótico macrolídeo, natural, produzido pela *Streptomyceshygroscopicus*. Originalmente foi identificado pela sua propriedade como um antibiótico antifúngico, subseqüentemente, descobriu-se sua potente ação imunossupressora e antimitótica. Em uso oral, é utilizado na prevenção de rejeição de transplante renal<sup>30,41</sup>.

Pertence a mesma classe da ciclosporina e para exercer sua atividade, liga-se a proteínas citosólicas específicas chamadas imunofilinas FKBP12. Este complexo liga-se a uma proteína regulatória específica do ciclo

celular chamada mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*), inibindo a proliferação de células T e a progressão do ciclo celular da fase G1 para S1, componente chave como regulador do ciclo celular. A inibição da proteína mTOR pela rapamicina provoca efeitos importantes, como: inibição da translação do RNAm, que codifica proteínas essenciais para progressão do ciclo celular; inibição de antígenos nucleares essenciais para replicação do DNA; e inibição da cinase de complexos essenciais para progressão celular<sup>21,41,42</sup>.

Possui característica de ser um agente hidrofóbico, quase não há liberação do fármaco na corrente sanguínea durante o implante do *stent* na lesão; após seu implante, o gradiente de difusão favorece a penetração no tecido, novamente limitando a circulação livre do sirolimus. Tornando-se um ótimo candidato a obter efeitos locais sustentados. O sirolimo se mostrou um inibidor da proliferação celular, em diversos modelos *in vitro* e *in vivo*, de uma forma diferente da ciclosporina A. As propriedades antiproliferativas de células musculares lisas foram confirmadas em numerosos modelos vasculares. Estudos *in vivo* e modelos de angioplastia demonstraram a eficácia do sirolimus na prevenção de hiperplasia tecidual causada pela injúria vascular, levando nos a considerá-lo como agente na prevenção da reestenose<sup>43</sup>.

### Paclitaxel

O paclitaxel é o agente ativo do antineoplásico taxol, utilizado no tratamento de alguns tipos de câncer, mais frequentemente câncer de mama e ovário. Ao contrário da família limo, este fármaco age no interior do citoplasma, bloqueando de forma irreversível a replicação celular, basicamente interferindo na migração e proliferação celular ao promover estabilização dos microtúbulos (que são importantes no citoesqueleto, especialmente no fuso mitótico), inibindo predominantemente as fases G0/G1 e G2/M do ciclo celular e retardando a migração celular. Assim, interfere na capacidade celular de manter a forma, movimento, transporte e transmissão de sinais intracelulares. É um fármaco altamente lipofílico, capaz de atingir seu efeito com baixa dose, permanecendo biodisponível por longos períodos, assim tornou-se um excelente candidato a obter efeitos locais sustentados no *stent*<sup>30,41,42</sup>.

No contexto na reestenose, o paclitaxel é um agente antiproliferativo, pois ao interromper a dinâmica microtubular de vários tipos de células, inibem também as que participam do processo inflamatório, as endotélias, as de musculatura lisa e as plaquetas<sup>44</sup>.

## 4. CONCLUSÃO

É óbvia a importância dos fármacos antiproliferativos presentes nos *Stents* para prevenir a reestenose coronariana que é o “calcanhar de Aquiles” da cardiologia

intervencionista, mas é fundamental lembrar que estes dependem de uma plataforma de liberação eficaz, que é composta pelo stent/polímero.

Até o momento não existe comprovação da superioridade dos *stents* com polímeros absorvíveis quando comparados às novas gerações de *stents* farmacológicos com polímeros duráveis de melhor biocompatibilidade, principalmente relacionado a trombose tardia e muito tardia.

Assim a escolha do melhor *stent* a ser utilizado no paciente depende da anatomia arterial e da morfologia da lesão. Devendo ser feita uma avaliação acurada das necessidades do paciente antes da escolha do *stent* a ser implantado.

Através desta revisão bibliográfica notou-se que os avanços tecnológicos foram conduzidos pelas incessantes tentativas de abolir dois fenômenos: reestenose e trombose. Para vencer esses fenômenos vive-se o início de uma nova era na Cardiologia Intervencionista, com a incorporação dos suportes vasculares bioabsorvíveis à prática clínica.

## REFERÊNCIAS

- [01] World Health Organization. Cardiovascular diseases.2013.[Acesso em 16/09/2014] Disponível em:<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>>
- [02] Grech ED. ABC of interventional cardiology: percutaneous coronary intervention. I: history and development. *BMJ*. 2003; 326(7398):1080-2.
- [03] Gottschall CAM. 1929-2009:80 Anos de Cateterismo Cardíaco - uma História Dentro da História. *Rev Bras Cardiol Invas*.2009;17(2):246-68.
- [04] Guimarães JI, Sousa JE, Ribeiro E, Mattos LA, Sousa AG, Nunes GL, et al. Diretriz de indicações e utilizações das intervenções percutâneas e stent intracoronariano na prática clínica. *ArqBrasCardiol*. 2003; 80:1-14.
- [05] Souza CF, Mouallem AME, Brito FSJ, Abizaid AAC, Almeida BO, Almeida AG, et al. Segurança e eficácia dos stents farmacológicos eluidores de biolimus com polímero biodegradável: análise do registro EINSTEIN (Evaluation of Next-generation drug-eluting STEnt IN patients with coronary artery disease). *einstein*. 2013; 11(3):350-6.
- [06] Guérios EE, Bueno RRL, Andrade PMP, Nercolini DC, Pacheco ALA. Stents. Uma Revisão da Literatura. *Arq Bras Cardiol*. 1998; 71( 1).
- [07] Salles JAB, Andrea JCM, Cortes LA, Figueira HR. Desempenho dos Stents Farmacológicos de Segunda Geração com Liberação de Everolimus no Tratamento de Pacientes com Lesões Coronária de Novo. *RBCI*. 2011; 19(2):172-7
- [08] Pinton FA. Baixo risco de trombose de stent e de reestenose com o uso irrestrito de stents farmacológicos de “nova geração”: Registro SCAAR. [acesso 18 ago. 2014] Disponível em: [http://cientifico.cardiol.br/cardiosource2/cardio-interv/int\\_artigo97.asp?cod=454](http://cientifico.cardiol.br/cardiosource2/cardio-interv/int_artigo97.asp?cod=454)
- [09] Takimura CK, Campos CAHM, Melo PHMC, Campos JC, Gutierrez PS, Borges TFC, et al. Estudo Pré-Clínico de Stent com Polímero Biodegradável e Liberação Abluminal de Sirolimus. *ArqBrasCardiol*. 2014.
- [10] Gaspar J. En ocasión del 30 aniversario de la angioplastia coronaria. Una narración apologética. Vol. 77 Número 4/Octubre-Diciembre. 2007; 261-4.
- [11] Gonçalves BKD, Tedeschi AL, Sena MA, Peixoto RTS, Tedeschi BF. Evolução da Intervenção Coronariana Percutânea: Visão de um centro especializado. *Rev da SOCERJ*. 2007.
- [12] Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Kasper DL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison Medicina Interna*. 2º Volume-18ª edição: Rio de Janeiro: Artmed, 2013.
- [13] Mattos LA, Pinto I, Abizaid A, Abizaid A, Chaves A, Feres F, et al. Efetividade e Segurança do Implante de Stents Coronários. Resultados Imediatos e Tardios de 1.126 Pacientes Consecutivos Tratados no Biênio 1996/97. *ArqBrasCardiol*. 1999; 73(1):23-29.
- [14] Goldman, Lee. Cecil Medicina/ Lee Gldman, Denis.Ausiello, Medicina Interna [tradução Adriana Pitela Sudre, et al] 23ª edição. Rio Janeiro: Elsevier, 2009
- [15] Devito F, Souza AGMR, Staico R, Souza JE. Intervenções Percutâneas em Vasos de Pequeno Diâmetro. *Rev Bras Cardiol Invas* 2003; 11(4):39-44.
- [16] Luz PL, Solimene MC. Reestenose após angioplastia transluminal coronária: o problema clínico. *Rev Ass Med Brasil* 1997; 43(4):357-66.
- [17] Goldman L, Ausiello D. Cecil, Tratado de Medicina interna. In:22ª Ed.Rio de Janeiro, Brasil:Saunders Elsevier 2005.
- [18] Dobesh PP, Stacy ZA, Ansara AJ, Enders JM. Drug-Eluting Stents: A Mechanical and Pharmacologic Approach to Coronary Artery Disease. *Pharmacotherapy*.2004; 24 (11):1554-77.
- [19] Ribeiro HB, Campos CA, Lopes ACLJ, Esper RB, Kajita LJ, Zalc S, et al. Stents Convencionais de Aço Inoxidável vs. Cromo-Cobalto: Impacto Clínico da Liga Metálica no Cenário Atual – Registro InCor. *RBCI*. 2011; 19(1):47-52
- [20] Abizaid A, Cesar FB, Silva EM, Feres F, Mattos LAP, Staico R, et al. Stents Farmacológicos: Novos Fármacos. *Rev Bras Cardiol Invas* 2004; 12(2):96-101.
- [21] Caixeta AM, Beck LC, Lemos PA. Resultados Angiográficos e Clínicos com Sirolimus e Paclitaxel. *Rev Bras Cardiol Invas* 2004; 12(2):83-90.
- [22] Quadros AS, Gomes HB, Gottschall CA. Análise Crítica do Risco de Trombose dos Stents Farmacológicos. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul • Ano XVI nº 11 Mai/Jun/Jul/Ago 2007*.
- [23] Chamié D, Feres F, Costa JRJ, Abizaid A, Costa RA, Siqueira D, et al. Experiência Inicial com o Uso de StentsEluidores de Everolimus em Pacientes do Mundo Real: Seguimento Clínico de Um Ano. *RevBrasCardiolInvas*. 2009; 17(4):484-90.
- [24] Soares RSPJ, Majeski JD, Carnieto NM, Mauro MFZ, Lapa GA, Cristovão SAB, et al. Resultados da Intervenção Coronária Percutânea com o StentBiomatrix™ em Pacientes Não-Selecionados. *RBCI Vol. 19, Nº 1, 2011 Março, 2011;19(1):40-6*.
- [25] Costa JRJ, Siqueira D, Abizaid A. Stents com Everolimus: Resultados do Programa SPIRIT. Análise dos Estudos

- Fundamentais com o Stent Farmacológico Xience™ V. *Rev Bras Cardiol Invas*. 2008; 16(4):482-88.
- [26] Brito AFL, Abizaid A, Costa JRJ. Stents bioabsorvíveis: já é hora de "absorvermos" esse conceito?. *Rev Bras Cardiol Invas*. 2009; 17(1):110-6.
- [27] Borghi TCJ, Costa JRJ, Abizaid A, Chamié D, Silva MV, Taiguara D, et al. Comparação da Retração Aguda do Stent Entre o Suporte Vascular Bioabsorvível Eluidor de Everolimus e Dois Diferentes Stents Metálicos Farmacológicos. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2013; 21(4):326-31.
- [28] Negrão SW, Bueno RRL, Guérios EE, Ultramari FT, Faidiga AM, Andrade PMP, et al. A Eficácia do Stent Recoberto com Celulose Bio sintética Comparado ao Stent Convencional em Angioplastia em Coelho. *Rev Bras Cardiol Invas* 2006; 14 (1):10-19.
- [29] Nunes GL, Alfonso T, Oliveira AT. Reestenose Coronária: Fisiopatologia e Epidemiologia. *Rev Bras Cardiol Invas* 2004; 12(4):178-84.
- [30] Santos EGF, Abdo GL, Orel M, Gun C. Prevenção da reestenose pós-angioplastia coronária: mito ou realidade? *Rev Med (São Paulo)* 2002; 81(1/4):31-41.
- [31] Souza AJN, Nascimento AJL, Carvalho ASS. Reestenose Intra-Stent. Opções Terapêuticas na Realidade Brasileira. *Rev Bras Cardiol Invas* 2004; 12(4):193-202.
- [32] Andrade RGD. Estudo clínico, angiográfico, de procedimento e polimorfismo. Eventos maiores e reestenose após intervenção coronariana percutânea. Rio de Janeiro, UFF, HUAP, 2009.
- [33] Caramori PRA, Yamamoto GI, Zago AJ. Reestenose Pós-Angioplastia. Fisiopatogenia. *Arq Bras Cardiol* volume 69, (nº 2), 1997.
- [34] Kumar V; Abbas C, Fausto B. Robbins & Cotran - Patologia: bases patológicas das doenças. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
- [35] Moreira AC, Sousa AGMR, Costa JRC, Costa RA, Maldonado GA, Cano MN, et al. Evolução Tardia após Intervenção Coronária Percutânea com Stents Farmacológicos em Pacientes Diabéticos do Registro DESIRE (Drug-Eluting Stents In the REal world). *Rev Bras Cardiol Invas*. 2008;16(2):185-92.
- [36] Carvalho LAF, Feijó ALF, Salgado CG. Segurança e Eficácia dos Stents Farmacológicos: uma pausa para reflexão. *Revista da SOCERJ*. 2006
- [37] Quadros AS, Leite RS, Gottschall CAM. Stents Farmacológicos: Análise Crítica das Indicações e Resultados dos Estudos Internacionais. *Rev Bras Cardiol Invas* 2004; 12(4):203-11.
- [38] Leite RS. Uma Nova Geração de Stents Farmacológicos. *Rev Bras Cardiol Invas* 2007; 15(3):217-8.
- [39] Villacorta AS, Villacorta HJ. Antiagregantes Plaquetários e Testes de Função Plaquetária na Era dos Stents Coronarianos. *Rev Bras Cardiol*. 2012; 25(4):340-9.
- [40] Jorge JC, Pires BL, Braga GM, Santana JA. Stent coronariano, cirurgia eletiva e cirurgia de urgência: como proceder. *Rev Med Minas Gerais* 2010; 20(2Supl3):S55-S62
- [41] Costa MA, Simon DI. Molecular Basis of Restenosis and Drug-Eluting Stents. *Rev Circulation*. 2005; 111:2257-73.
- [42] Goodman & Gilman. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 12ª edição. Porto Alegre: Editora Art Med. 2012.
- [43] Abizaid A, Casas FRL, Silva JFA. Revisão do Stent Coronário com Eluição de Sirolimus. *Rev Bras Cardiol Invas* 2007; 15(4):408-15.
- [44] Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Stents farmacológicos e stents metálicos no tratamento da doença arterial coronariana. 2009; 4(8):1-23. [acesso 12 jul. 2014] Disponível em: [http://www.ans.gov.br/porta1/upload/biblioteca/trabalhos\\_tecnicos/BRATS/brats\\_8/BRATS8\\_texto.pdf](http://www.ans.gov.br/porta1/upload/biblioteca/trabalhos_tecnicos/BRATS/brats_8/BRATS8_texto.pdf)

