

Impacto dos Stents e do Sirolimus por Via Oral na Vasomotricidade Coronariana Dependente e Independente do Endotélio

Impact of Stenting and Oral Sirolimus on Endothelium-Dependent and Independent Coronary Vasomotion

Rósley Weber Alvarenga Fernandes^{1,2}, João Miguel Dantas², Dinaldo Cavalcanti Oliveira², Hiram Grando Bezerra², Fabio Sandoli Brito Jr.², Valter C. Lima^{1,2}

Hospital São Paulo - SPDM - Universidade Federal de São Paulo¹; Hospital do Rim e Hipertensão², São Paulo, SP, Brasil

Resumo

Fundamento: Não há consenso sobre o impacto do implante de stent sobre a função endotelial no longo prazo. Há relatos de disfunção endotelial aumentada com stents farmacológicos de primeira geração com sirolimus (SFS) quando comparados com stents convencionais (SC).

Objetivo: Este estudo visa a avaliar o impacto do SC e o efeito do sirolimus por via oral sobre a função endotelial.

Métodos: Quarenta e cinco pacientes foram randomizados em três grupos: SC + altas doses de sirolimus oral (dose inicial de 15 mg, seguida de 6 mg/dia durante quatro semanas); SC + baixa dose de sirolimus (6 mg, seguida de 2 mg por dia durante quatro semanas) e SC sem sirolimus. Mudanças na vasoconstrição ou vasodilatação, no segmento alvo de 15 milímetros à borda distal do stent em resposta a acetilcolina e nitroglicerina, foram avaliadas por angiografia coronariana quantitativa (QCA)

Resultados: Os grupos apresentaram características angiográficas semelhantes. A variação percentual de diâmetro em resposta a acetilcolina foi semelhante em todos os grupos, nos dois momentos ($p = 0,469$). Quatro horas após o implante de stent, o segmento alvo apresentou uma disfunção endotelial que se manteve após oito meses em todos os grupos. Em todos os grupos, a vasomotricidade independente do endotélio em resposta a nitroglicerina foi semelhante, às 4 horas e aos 8 meses, com diâmetro do segmento alvo aumentado após a infusão de nitroglicerina ($p=0,001$).

Conclusão: A disfunção endotelial esteve igualmente presente no segmento alvo, às 4 horas e aos 8 meses após implante dos stents. O sirolimus administrado por via oral durante quatro semanas para prevenir a reestenose não afetou o estado da vasomotricidade dependente e independente do endotélio. (Arq Bras Cardiol 2012;98(4):290-299)

Palavras-chave: Stents, vasos coronarianos, endotélio, sirolimus.

Abstract

Background: There is no consensus regarding the impact of stenting on long-term endothelial function. There have been reports of increased endothelial dysfunction with sirolimus-eluting stents as compared to bare metal stenting (BMS).

Objective: This study aims to assess the impact of BMS and the effect of oral sirolimus on endothelial function.

Methods: Forty-five patients were randomized into three groups: BMS + high-dose oral sirolimus (initial dose of 15 mg, followed by 6 mg/day for four weeks); BMS + low-dose sirolimus (6 mg followed by 2 mg daily for four weeks); and BMS without sirolimus. Changes in vasoconstriction or vasodilation in a 15 mm segment starting at the distal stent end in response to acetylcholine and nitroglycerin were assessed by quantitative angiography.

Results: The groups had similar angiographic characteristics. The percent variation in diameter in response to acetylcholine was similar in all groups at the two time points ($p = 0.469$). Four hours after stenting, the target segment presented an endothelial dysfunction that was maintained after eight months in all groups. In all groups, endothelium-independent vasomotion in response to nitroglycerin was similar at four hours and eight months, with increased target segment diameter after nitroglycerin infusion ($p = 0.001$).

Conclusion: The endothelial dysfunction was similarly present at the 15 mm segment distal to the treated segment, at 4 hours and 8 months after stenting. Sirolimus administered orally during 4 weeks to prevent restenosis did not affect the status of endothelium-dependent and independent vasomotion. (Arq Bras Cardiol 2012;98(4):290-299)

Keywords: Stents, coronary vessels; endothelium; sirolimus.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Rósley Weber Alvarenga Fernandes •

Rua Dr. Nogueira Martins, 282 / 142 – Saúde – 04143-020 – São Paulo, SP - Brasil
E-mail: rosley@uol.com.br, muniz_tessari@uol.com.br

Artigo recebido em 25/05/11; revisado recebido em 06/06/11; aceito em 01/12/11.

Introdução

Apesar da maior eficácia e segurança do implante de stent em comparação com angioplastia com balão, não há consenso sobre o efeito do implante de stent na vasomotricidade endotélio dependente. Caramori e cols.¹ observaram uma disfunção endotelial de longo prazo mais acentuada com implante de stent convencional na artéria coronária, que a angioplastia com balão ou arteriectomia direcional. Em contraste, Maier e cols.² relataram função endotelial preservada nos segmentos proximal e distal ao stent.

O advento dos stents farmacológicos de primeira geração (SF) destacou a importância desta questão, especialmente depois de relatos de piora da disfunção endotelial, em comparação com o stent convencional (SC)³⁻⁶. A piora da disfunção endotelial e com a cobertura incerta das hastes dos stents tem sido fortemente relacionados com a trombose tardia e muito tardia dos SF. De fato, esta grave questão de segurança do SF levou a avaliação do progresso da tecnologia, afetando tanto a necessidade quanto o tipo de polímero e de fármaco¹⁰⁻¹⁶.

O desfecho primário do presente estudo foi a medida do grau de mudança sobre a função endotelial após o implante de SC e avaliar o efeito do sirolimus oral, indicado para prevenir a hiperplasia intimal intra-stent, sobre a resposta da função endotelial do SC.

Métodos

De abril de 2003 a março de 2004, os pacientes tratados com intervenção coronariana percutânea (ICP) com SC foram incluídos neste estudo. Os critérios de inclusão foram doença arterial coronariana e indicação clínica de implante eletivo de stent coronariano, diâmetro de referência do vaso alvo $\geq 2,5$ mm e ICP com sucesso de acordo com a Atualização de Orientação da AHA/ACC/SCAI 2005 para ICP¹⁷. Em todas as intervenções foi utilizado stent Express® (Boston Scientific Corp, Natick, MA). O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo aprovou o protocolo. O estudo foi realizado em conformidade com as disposições da Declaração de Helsinki.

Os critérios de exclusão foram impossibilidade de interrupção do uso de bloqueadores dos canais de nitrato ou de cálcio nas 48 horas antes da angioplastia, espasmo coronariano após o implante do stent, hipertensão arterial não controlada, bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro graus, estenose aórtica grave, gravidez, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência renal crônica ou aguda (creatinina $> 1,5$ mg/dL), insuficiência cardíaca classe funcional III e IV, doenças infecciosas agudas ou crônicas, tronco de coronária esquerda inferior a 10 mm de extensão.

Os pacientes foram randomizados em três grupos. O Grupo 1 (SC + alta dose de sirolimus) recebeu uma dose inicial de sirolimus de 15 mg, seguida de 6 mg/dia durante quatro semanas. O Grupo 2 (SC + baixa doses de sirolimus) recebeu uma dose inicial de sirolimus de 6 mg, seguida de 2 mg/dia durante quatro semanas. O Grupo 3 (SC sem terapia com sirolimus) foi o grupo controle. o sirolimus foi administrado via oral a pacientes do grupo 1 e 2, sendo a dose

inicial administrada no dia anterior à ICP. Nesses pacientes a concentração sanguínea do sirolimus foi monitorada semanalmente visando a atingir uma concentração de 10-20 ng/mL e 5-10 ng/mL, respectivamente, em cada grupo.

Protocolo de estudo e avaliação da função vasomotriz

Duas avaliações foram realizadas, a primeira quatro horas após o implante do stent e a segunda oito meses depois. Um segmento de 15 mm a partir da borda distal do stent foi arbitrariamente definido como o segmento-alvo. Este segmento foi analisado por coronariografia quantitativa off-line (QCA) e ultrassonografia intracoronariana (USIC). A ICP e USIC foram realizados utilizando técnicas padrão.

Durante a infusão intracoronária de acetilcolina, foram monitorados continuamente: a frequência cardíaca, pressão arterial, alterações do segmento ST-T e oximetria de pulso. A acetilcolina foi infundida durante 2 minutos com uma bomba de seringa (IP 680, Samtronic do Brasil, São Paulo, Brasil) a 1,25 mL/min e 0,625 mL/min para as artérias coronárias direita e esquerda, respectivamente, na seguinte sequência: controle (solução salina 0,9%); doses incrementais de acetilcolina (Ach): 10^{-6} mol/L (0,036 mg/mL), 10^{-5} mol/L (0,36 mg/mL), e 10^{-4} mol/L (3,6 mg/mL); novo controle (solução salina 0,9%); e 300 mg de nitroglicerina.

A disfunção endotelial foi arbitrariamente definida como menos de 5% de vasodilatação ou qualquer grau de vasoconstrição.

Análise da Angiografia Coronariana Quantitativa (QCA)

A coronariografia quantitativa off-line foi realizada com o Cardiovascular Measurement System 5.0, Medis, Neunen, Holanda. O diâmetro do segmento-alvo foi medido durante o controle e outras etapas. A variação percentual no diâmetro médio do segmento-alvo, em comparação com a medida de controle foi o desfecho primário usado para determinar a vasomotricidade dependente do endotélio (resposta a acetilcolina) e independente (resposta à nitroglicerina). As medidas foram realizadas por pesquisador cego em relação ao grupo para o qual o paciente tinha sido randomizado.

Ultrassonografia intracoronariana (USIC)

O USIC foi realizado após o implante do stent e uso da nitroglicerina intracoronariana. As medidas foram realizadas de acordo com as recomendações do Colégio Americano de Cardiologia e Sociedade Européia de Cardiologia¹⁸. As imagens foram obtidas utilizando um sistema mecânico (Galaxy II, Boston Scientific Corp, Natick, MA). Um transdutor posicionado pelo menos 15 mm distalmente do stent foi retraído automaticamente a uma velocidade constante de 0,5 mm/s. Apenas imagens sem artefatos foram analisadas. Foram usados cateteres Atlantis SR™ Pro 40 MHz ou Ultra Cross 30 MHz (Boston Scientific Corp, Natick, MA). Para corrigir a variabilidade resultante do uso de diversos cateteres, foram aplicadas equações de calibração¹⁹. Foi realizada análise off-line para determinar áreas transversais e volumes derivados, com software apropriado (QIVA, Pie Medical BV, Maastricht, Holanda). Todos os dados foram avaliados pelo pesquisador principal e analisados por dois pesquisadores adicionais cegos para os grupos aos quais os pacientes haviam sido randomizados.

Análise estatística

O tamanho da amostra foi calculado com base no desfecho primário do estudo de re-estenose intra-stent que foi o volume de obstrução do stent pelo USIC aos oito meses de acompanhamento. O cálculo conduziu a 45 pacientes (15 pacientes por grupo) a fim fornecer poder estatístico de 80% ($\beta = 0,2$) para detectar 40% de redução no desfecho primário (de $30 \pm 15\%$ no grupo de controle até $18 \pm 15\%$ nos dois grupos com medicação), com 5% de erro tipo 1 ($\alpha = 0,05$). Portanto, para a avaliação da disfunção endotelial, os indivíduos foram de uma amostra de conveniência.

Variáveis contínuas foram expressadas como média \pm desvio padrão (DP). Para estudar o comportamento das variáveis numéricas para cada grupo no tempo, levando em consideração a associação entre as medidas obtidas para cada paciente, foram empregadas medidas repetidas da análise de variância (ANOVA). Para investigar a associação entre variáveis contínuas, foram plotados gráficos de dispersão, calculando-se a correlação linear de Pearson. As variáveis categóricas foram expressadas em valores percentuais. A associação entre as variáveis de interesse foi verificada através do teste exato de Fisher. A significância foi estabelecida como $p < 0,05$.

Resultados

Características basais e eventos clínicos durante o acompanhamento

Dos 45 pacientes randomizados, 39 preencheram os critérios de inclusão para o protocolo do estudo de vasomotricidade. Seis foram excluídos por: três apresentaram espasmo importante de artéria coronária após o implante do stent, dois apresentaram artéria coronária esquerda curta, e um paciente retirou seu consentimento informado.

Trinta e nove pacientes foram submetidos ao teste de função endotelial quatro horas após o implante de stent e 36 pacientes, oito meses depois. Três pacientes não estavam disponíveis para a segunda avaliação. Dois morreram subitamente de causa desconhecida, quatro meses após a ICP. O terceiro paciente foi excluído devido à grave reestenose intra-stent associada a forte precordialgia durante a coronariografia. Não houve diferenças significativas entre os grupos em termos de indicação para angioplastia, artéria tratada e tipo de lesão de acordo com a Atualização de Orientação da ACC/AHA/SCAI 2005 para a classificação de Intervenção Coronariana Percutânea¹⁷. As características clínicas basais dos pacientes estão na tabela 1.

QCA e USIC inicial e aos 8 meses

Os grupos foram bem randomizados conforme visualizamos os dados de angiografia e USIC inicial na tabela 1. Aos oito meses, a percentagem de estenose e o diâmetro luminal mínimo não foram diferentes entre os grupos, ao passo que, a perda luminal tardia intra-stent foi significativamente menor nos grupos 1 e 2 do que no grupo 3 (controle) ($p=0,027$). Além disso a análise do USIC demonstrou que o volume de obstrução foi menor nos grupos 1 e 2 do que no grupo 3 ($p = 0,015$). Não houve

diferença significativa entre os grupos 1 e 2 em relação aos parâmetros angiográficos e de USIC no acompanhamento.

Resposta à acetilcolina

No grupo 1, a função vasomotora foi avaliada em 14 pacientes, quatro horas após implante do stent. Doze pacientes foram submetidos a uma segunda avaliação oito meses mais tarde. A resposta a altas doses de acetilcolina (10^{-4} mol/L) foi $-2,36 \pm 10,86\%$ e $-4,63 \pm 10,53\%$ de vasoconstricção às quatro horas e aos oito meses, respectivamente ($p = 0,469$). No grupo 2, ambas as avaliações foram realizadas em 12 pacientes. A resposta a altas doses de acetilcolina (10^{-4} mol/L) foi $-2,36 \pm 10,86\%$ e $-4,63 \pm 10,53\%$ de vasoconstricção às quatro horas e aos oito meses, respectivamente ($p = 0,469$). No grupo 3, a avaliação das quatro horas foi realizada em 13 pacientes, e a avaliação dos oito meses, em 12. O diâmetro do segmento alvo após a infusão de alta dose de acetilcolina (10^{-4} mol/L) foi $-1,0 \pm 7,38\%$ e $+0,10 \pm 5,97\%$ às quatro horas e aos oito meses, respectivamente ($p = 0,469$).

Nos três grupos, a resposta da vasoconstricção a uma dose de acetilcolina de 10^{-4} mol/L foi significativamente maior em comparação com doses de 10^{-5} mol/L e 10^{-6} mol/L (Tabela 2). A Tabela 2 e a Figura 1 mostram que a variação percentual de diâmetro (função vasomotora endotélio-dependente) em todos os grupos foi semelhante nos dois momentos ($p = 0,469$). Quatro horas após o implante do stent, o segmento alvo apresentou uma disfunção endotelial que se manteve após oito meses em todos os três grupos.

Resposta a nitroglicerina

Nos três grupos, a resposta vasomotora endotélio-independente foi semelhante, às quatro horas e aos oito meses. O diâmetro do segmento alvo aumentou de $2,18 \pm 0,47$ mm para $2,53 \pm 0,45$ mm às quatro horas ($p = 0,001$), e de $2,10 \pm 0,41$ mm a $2,42 \pm 0,46$ mm ($p = 0,001$) após o oitavo mês (Tabela 3 e Figura 2).

A média de diâmetro do segmento alvo para os três grupos foi de $2,71 \pm 0,52$ mm imediatamente após o implante do stent, enquanto os pacientes ainda estavam sob o efeito da nitroglicerina. Quatro horas mais tarde, depois que o efeito da nitroglicerina diminuiu, se observou uma redução de 19% no diâmetro, para $2,18 \pm 0,47$ mm ($p = 0,001$). Após a avaliação da função endotelial, esses pacientes receberam novamente a mesma dose de nitroglicerina, e foi observado um aumento no diâmetro, de $2,54 \pm 0,45$ mm. Houve vasodilatação endotélio-independente, porém de menor intensidade do que a observada imediatamente após implante do stent. Após a administração de acetilcolina, o diâmetro médio do segmento-alvo, com a mesma dose de nitroglicerina, foi menor que o diâmetro médio observado imediatamente após implante do stent ($p = 0,001$) (Figura 3).

Disfunção endotelial, fatores de risco e uso de medicação

A disfunção endotelial não se correlacionou com nenhuma das variáveis avaliadas entre os três grupos, tais como diabetes, hipertensão arterial, dislipidemia e tabagismo. A taxa de uso de estatina foi muito alta para os três grupos, 85%, 100%, e 76%, respectivamente.

Tabela 1 - Dados angiográficos quantitativos, IVUS e características dos pacientes no momento inicial

	Grupo 1 (10-20 ng/mL)	Grupo 2 (5-10 ng/mL)	Grupo 3 (controle)
Idade (anos)	55 ± 8	52 ± 7	54 ± 10
Sexo (M/F)	9/6 (60% / 40%)	10/5 (67% / 33%)	9/6 (60% / 40%)
Histórico clínico			
Diabete melito	5 (33%)	5 (33%)	4 (31%)
Fumante atual	11 (73%)	10 (67%)	5 (38%)
Hipertensão	14 (93%)	14 (93%)	13 (100%)
Hipercolesterolemia	5 (33%)	5 (33%)	6 (46%)
IM prévio	2 (13%)	2 (13%)	5 (38%)
Situação clínica			
Angina estável	6 (40%)	4 (27%)	9 (69%)
Angina Instável	2 (13%)	2 (13%)	3 (31%)
IM recente	4 (27%)	9 (60%)	3 (31%)
Vaso tratado			
ADA	8 (53%)	7 (47%)	7 (54%)
ACX	1 (7%)	1 (6%)	1 (8%)
ACD	6 (40%)	7 (47%)	5 (38%)
Tipo de lesão			
A/B1	9 (60%)	7 (47%)	10 (77%)
B2/C	6 (40%)	8 (53%)	3 (23%)
Angiografia inicial			
Extensão da lesão (mm)	16,81 ± 4,33	15,95 ± 7,17	13,19 ± 4,85
Diâmetro de referência (mm)	2,8 ± 0,55	2,98 ± 0,59	2,95 ± 0,34
DLM (mm)	1,10 ± 0,25	1,14 ± 0,45	1,27 ± 0,38
Estenose de diâmetro (%)	60,70 ± 10,06	61,05 ± 13,73	56,18 ± 14,98
Angiografia pós-procedimento			
Diâmetro de referência (mm)	3,17 ± 0,43	3,22 ± 0,45	3,17 ± 0,05
Ganho agudo (mm)	1,76 ± 0,42	1,78 ± 0,39	1,68 ± 0,14
DLM Intra-stent (mm)	2,86 ± 0,38	2,92 ± 0,52	2,96 ± 0,52
Estenose de diâmetro intra-stent (%)	10,2 ± 10	7 ± 7	6,7 ± 6,6
Acompanhamento angiográfico de 8 meses*			
Diâmetro de referência (mm)	2,91 ± 0,4	3,01 ± 0,53	2,78 ± 2,31
DLM Intra-stent (mm)	2,04 ± 0,74	2,15 ± 0,74	1,62 ± 0,50
Estenose de diâmetro intra-stent (%)	31,4 ± 21,9	30,8 ± 18,5	35,6 ± 23,3
Perda tardia intra-stent (mm) ‡	0,83 ± 0,7	0,78 ± 0,64	1,34 ± 0,45
Reestenose binária	1(7%)	4(27%)	5(42%)
Acompanhamento IVUS de 8 meses*			
Volume do stent (mm ³)	214,4 ± 69,4	212 ± 87,4	153 ± 91,1
Volume luminal (mm ³) &	138,21 ± 63	142,34 ± 72,7	68,8 ± 45
Volume HNI (mm ³)	66 ± 56,3	65,6 ± 41,4	66,4 ± 57,9
Volume de obstrução (%) §	35,3 ± 22,6	33,2 ± 16,5	54,6 ± 16,0

Os dados são apresentados como número (porcentagem relativa) ou valor médio ± DP. Acompanhamento de 8 meses disponível para 12 pacientes no grupo 1, devido a uma morte no mês seguinte. ‡ p 0,027 G1;G2 vs G3 / & p 0,017 G1; G2 vs G3 / § p 0,015 G1; G2 vs G3. ANOVA-BONFERRONI. IM – Infarto do miocárdio; ADA - artéria coronária descendente anterior; ACD - artéria coronária direita; A/B1 e B2/C - Classificação da ACC / AHA; DLM - diâmetro luminal mínimo; HNI - hiperplasia neointimal; ACX - artéria coronária circunflexa.

Tabela 2 - Variação percentual de diâmetro em resposta à infusão de acetilcolina intracoronariana

Grupo	4 horas			8 meses		
	A6	A5	A4	A6	A5	A4
1						
Média	-0,12	-0,06	-2,36	-0,14	-2,66	-4,63
DP	4,89	7,29	10,86	7,27	4,90	10,53
Mínimo	-6,66	-16,55	-21,91	-14,23	-8,43	-29,7
Máximo	9,08	8,79	13,76	11,64	8,16	9,49
2						
Média	0,11	-1,23	-5,98	-2,53	-1,45	-4,42
DP	4,34	3,91	12,62	6,79	7,81	14,64
Mínimo	-7,91	-8,40	-37,20	-21,87	-21,0	-33,7
Máximo	5,39	4,06	7,25	5,21	5,96	11,96
3						
Média	0,77	0,81	-1,00	-0,25	0,92	0,10
DP	4,66	6,38	7,38	4,31	3,80	5,97
Mínimo	-7,64	-10,04	-15,71	-9,99	-4,35	-11,9
Máximo	7,63	9,94	10,64	4,54	7,57	10,12
Total						
Média	0,25	-0,13	-3,02*	-0,97	-1,06	-2,99 ^{†‡}
DP	4,55	6,01	10,39	6,18	5,79	10,88
Mínimo	-7,91	-16,55	-37,20	-21,87	-21,0	-33,7
Máximo	9,08	9,94	13,76	11,64	8,16	11,96

A4 - 10^{-4} mol/L de acetilcolina; A5 - 10^{-5} mol/L acetilcolina; A6 - 10^{-6} acetilcolina; * $p = 0,022$ (A4 vs A5 e A6 - às 4 horas); DP - desvio padrão, † $p = 0,022$ (A4 vs A5 e A6 medição aos 8 meses); ‡ $p = 0,469$ (A4 às 4 horas vs A4 aos 8 meses).

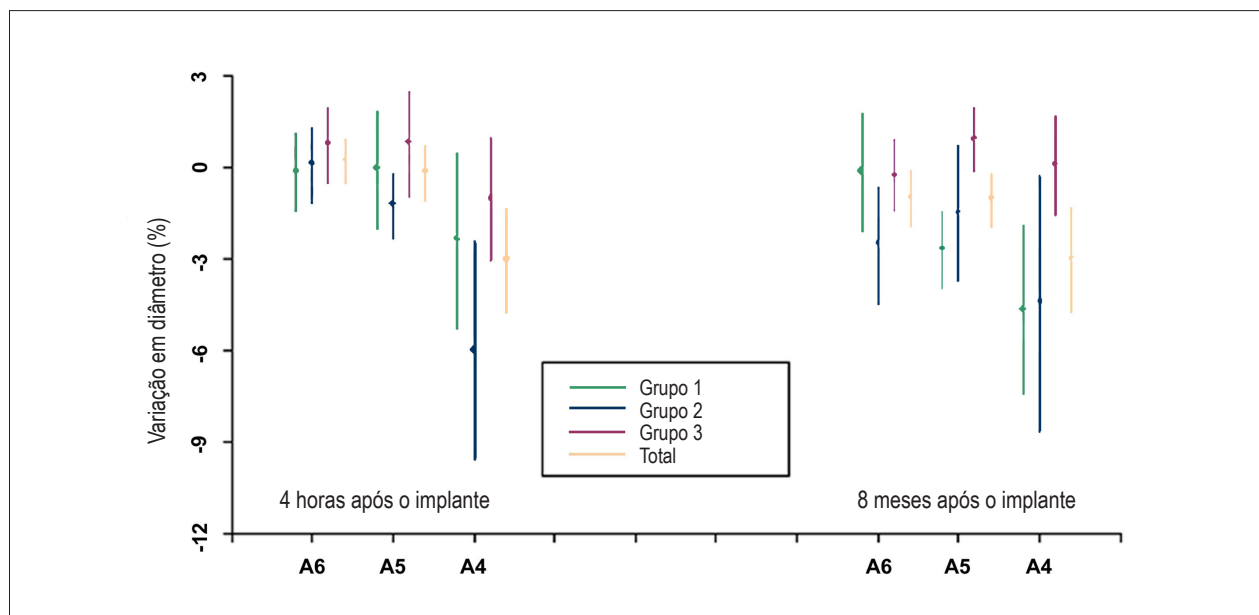


Fig. 1 - Variação percentual no diâmetro (função vasomotora endotélio-dependente).

Tabela 3 - Diâmetro de segmento-alvo (mm): controle (C), recontrole (RC) e após infusão intracoronária de nitroglicerina (NTG)

Grupo	4 horas			8 meses		
	C	RC	NTG	C	RC	NTG
1						
Média	2,17	2,19	2,50	2,01	1,99	2,24
DP	0,39	0,39	0,44	0,36	0,33	0,35
Mínimo	1,52	1,50	1,70	1,60	1,60	1,85
Máximo	2,86	2,89	3,12	2,53	2,50	2,93
2						
Média	2,17	2,20	2,58	2,22	2,22	2,60
DP	0,48	0,48	0,44	0,48	0,51	0,49
Mínimo	1,23	1,35	1,87	1,56	1,53	1,95
Máximo	3,12	3,28	3,45	3,00	2,98	3,29
3						
Média	2,21	2,21	2,53	2,06	2,07	2,40
DP	0,57	0,54	0,51	0,39	0,37	0,48
Mínimo	1,46	1,46	1,81	1,49	1,53	1,60
Máximo	3,26	3,20	3,61	2,75	2,72	3,08
Total						
Média	2,18*	2,20	2,53 [†]	2,10 [‡]	2,09	2,42 [§]
DP	0,47	0,46	0,45	0,41	0,41	0,46
Mínimo	1,23	1,35	1,70	1,49	1,53	1,60
Máximo	3,26	3,28	3,61	3,00	2,98	3,29

C - controle; RC - recontrole; NTG - nitroglicerina; DP - desvio padrão, *p = 0,918 (controle vs. recontrole às 4 horas); [†]p = 0,001 (NTG às 4 horas vs. controle às 4 horas); [‡]p = 0,918 (controle vs. recontrole aos 8 meses); [§]p = 0,001 (NTG 8 meses vs. controle 8 meses); ^{||}p = 0,015 (Controle aos 8 meses vs. controle às 4 horas).

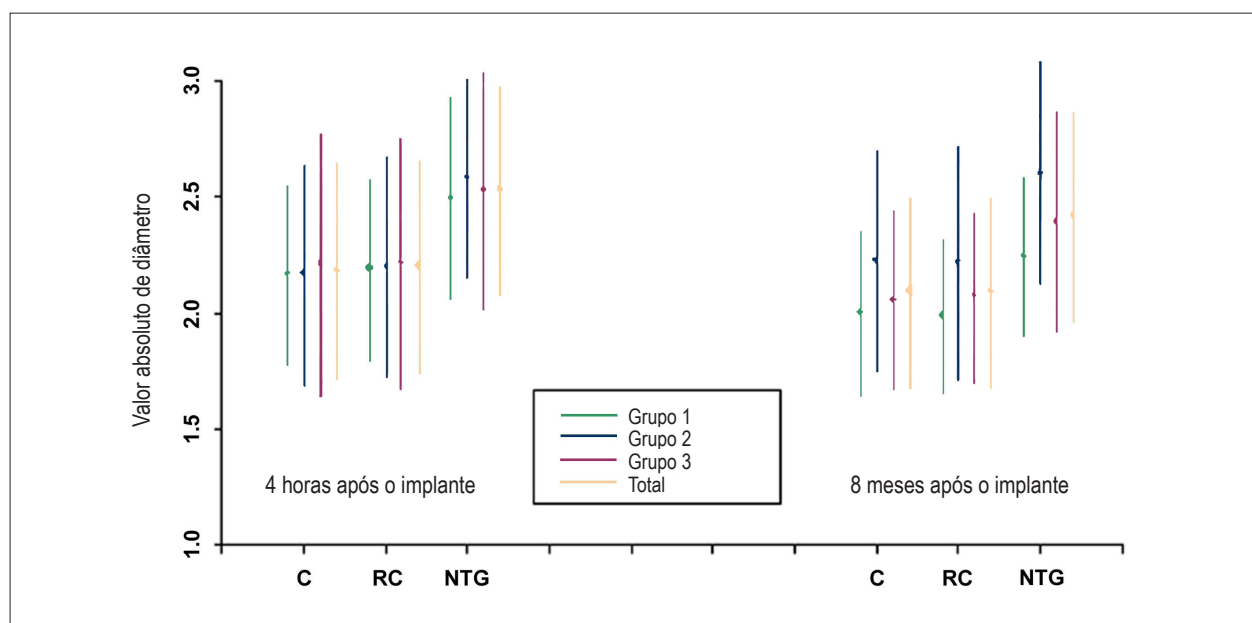


Fig. 2- Grupos em resposta a nitroglicerina.

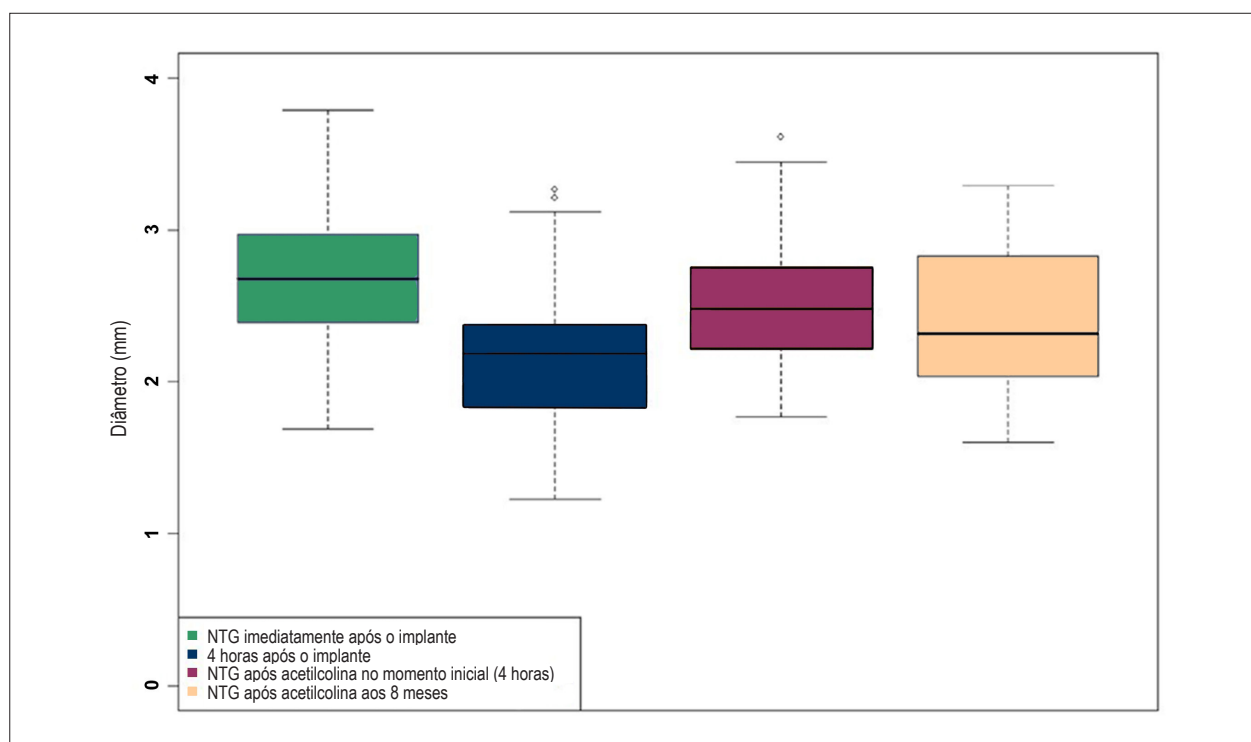


Fig. 3 - 39 pacientes em resposta à nitroglicerina.

Avaliação do volume de placa (VP) peloUSIC e relação com a disfunção endotelial

O VP foi de $58,23 \pm 34,65 \text{ mm}^3$ e $59,67 \pm 38,88 \text{ mm}^3$ às quatro horas e aos oito meses, após o implante do stent, respectivamente ($p = 0,173$). O VP normalizado por comprimento de segmento alvo foi de $4,34 \pm 2,60 \text{ mm}^3/\text{mm}$ e $4,53 \pm 2,94 \text{ mm}^3/\text{mm}$ às quatro horas e aos oito meses, após o implante do stent, respectivamente ($p = 0,173$). Levando em consideração o grupo total de 39 pacientes, o VP distal ao stent, no segmento alvo, não se correlacionou com a disfunção vasomotora endotélio-dependente conforme avaliada com acetilcolina (10^{-4} mol/L). Não foi observada correlação entre o VP normalizado pelo comprimento do segmento e a resposta vasomotora à acetilcolina (10^{-4} mol/L), com um coeficiente de correlação de Pearson de 0,17 [95%CI (-0,17 – 0,48)] quatro horas após o implante de stent, e 0,23 [95%CI (-0,11 – 0,52)] aos oito meses, respectivamente (Figura 4).

Discussão

Stent metálico convencional e função vasomotora

Caramori e cols.¹ foram pioneiros na avaliação da função endotelial em pacientes submetidos a ICP com três técnicas (angioplastia com balão, arteriectomia direcional e stent). Para avaliar a função endotelial seis meses após a ICP, os autores utilizaram a infusão de acetilcolina intracoronariana. Eles observaram uma disfunção endotelial mais grave com implante de stent em comparação com as outras técnicas.

Maier e cols.² relataram vasodilatação nas porções proximal e distal do segmento com stent (8% e 11%, respectivamente) em resposta ao exercício, 10 meses após o implante do stent, mostrando vasomotricidade coronariana normal. Monnick e cols.²⁰ observaram que 30 pacientes com isquemia no Teste Ergométrico apresentavam vasoconstrição em resposta à acetilcolina no segmento distal, mais frequentemente aos seis meses após o implante do stent.

Os achados conflitantes descritos por Maier e cols.² e Caramori e cols.¹ têm sido atribuídas aos diferentes métodos utilizados para avaliar a função endotelial (exercício físico e infusão intracoronariana de acetilcolina). No entanto, Gordon e cols.²¹ concluíram que os dois métodos são equivalentes. Maier e cols.² também sugeriram que a variação poderia ser explicada por diferenças na gravidade da aterosclerose coronariana entre as pequenas amostras analisadas (12 pacientes no estudo de Caramori e cols.¹ e 14 no estudo de Maier e cols.²). Para pesquisar esta questão, no presente estudo medimos o VP distalmente ao stent usandoUSIC. Ao contrário da hipótese levantada por Maier e cols.², não observamos relação entre o VP e a resposta à infusão intracoronariana de acetilcolina. Os três estudos apresentam a limitação de não terem avaliado a função endotelial vasomotriz antes do implante do stent e não terem avaliado o segmento distal comUSIC.

Quatro horas após implante do stent, observamos disfunção endotelial caracterizada por -3% de vasoconstrição em resposta a maior dose de acetilcolina no segmento de 15 milímetros distais ao stent. Os achados noUSIC nesse segmento alvo revelam a

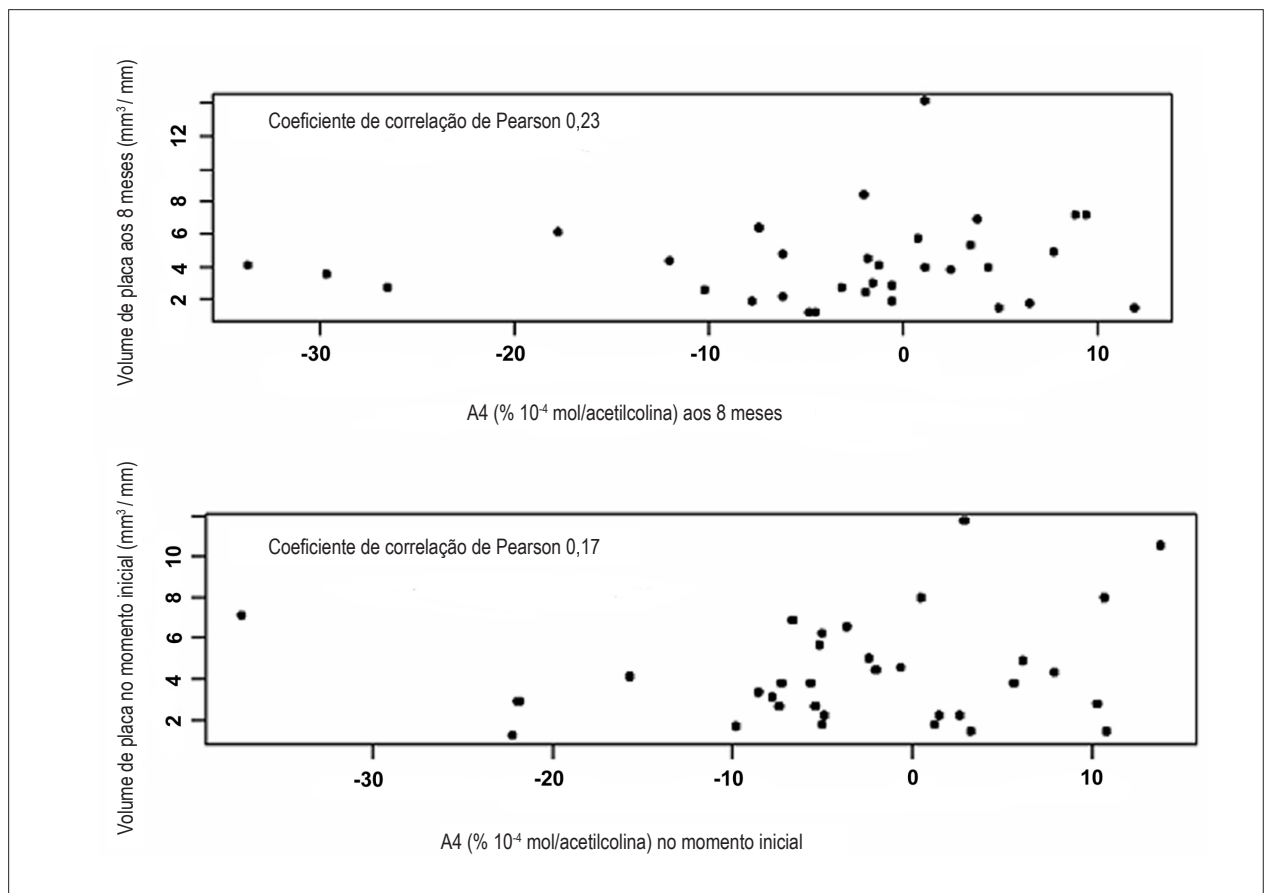


Fig. 4 - Correlação de VP com resposta à acetilcolina.

presença de placa aterosclerótica em todas as seções avaliadas. De fato, Mintz e cols.²² já haviam relatado placa aterosclerótica mostrada pelo USIC em 93,2% dos segmentos de referência angiograficamente normais. O achado de placa aterosclerótica associada com endotélio subjacente com função vasomotora normal também foi relatado por Nishimura e cols.²³.

Assim como Caramori e cols.¹, empregamos a mesma metodologia para avaliar a função vasomotriz dependente do endotélio. No entanto, resultados diferentes foram observados: aqueles autores afirmam a ICP está implicada na disfunção endotelial de longo prazo, com implante de stent sendo associado com maior gravidade, enquanto nós não acreditamos que a disfunção endotelial observada aos oito meses, foi causada pelos stents, especialmente porque ela já estava presente quatro horas após o implante.

A manutenção da disfunção endotelial que observamos com SC pode ser de relevância clínica quando comparamos com os stents farmacológicos²⁴. Vários estudos têm mostrado que o SF pode ser associado à disfunção endotelial grave⁷⁻⁹. Esse fato levou a uma melhora da tecnologia associada ao SF com polímeros biocompatíveis e biodegradáveis^{14,15}, e fármacos com menos efeitos colaterais sobre o endotélio¹³. Há novos stents sem polímeros e com fármacos eluídos diretamente na face do stent abluminal¹⁶.

Sirolimus oral e função vasomotora

Entre os fármacos orais usados para controlar a resposta proliferativa vascular após angioplastia coronariana, o sirolimus tem demonstrado os resultados mais promissores²⁵⁻²⁷. Arruda e cols.²⁸ observaram que pacientes com transplante de rim em regime de imunossupressão regular, que foram submetidos à angioplastia, apenas tinham moderada quantidade de proliferação intimal intra-stent. Logo depois, o mesmo grupo relatou que o uso de sirolimus oral foi associado com uma pequena quantidade de proliferação intimal intra-stent²⁹. Por outro lado, o efeito do sirolimus oral na vasomotricidade coronariana não tinha sido descrito. Nós utilizamos sirolimus oral para controle da proliferação intimal intra-stent, uma medida que não afetou o status da função vasomotriz dependente e independente do endotélio.

Limitações

Considerações éticas impediram-nos de testar a função endotelial coronariana em pacientes com estenose grave antes de tratá-los com implante de stent. Vasos coronarianos epicárdicos com estenose grave podem ocluir agudamente com a infusão de acetilcolina. Portanto, não podemos ter certeza de que o estado da função endotelial quatro horas após o procedimento não havia sido modificada em forma aguda pelo implante do stent. Isso pode ser a maior limitação do presente estudo.

Além disso, esses pacientes costumam tomar um número de fármacos que têm efeitos benéficos sobre a função endotelial, especialmente as estatinas. Eles são tão eficazes na redução da taxa de eventos cardiovasculares que seria antiético interrompê-los, mesmo que temporariamente. Eles poderiam ter a disfunção endotelial atenuada^{30,31}.

Quanto à amostra relativamente pequena, poderia ser uma preocupação porque foi calculada com base na resposta intimal intra-sent esperada pelo USIC. Mas isso foi pouco provável, porque a maioria dos estudos de função endotelial com intervenção normalmente inclui não mais do que uma dúzia de indivíduos e detectam com sucesso diferenças entre os grupos estudados^{32,33}.

Conclusões

O estado da função endotelial não foi afetado pelo implante de stent SC. Além disso, mesmo reduzindo

significativamente a hiperplasia intimal intra-stent, o sirolimus administrado por via oral não afetou a resposta coronariana dependente e independente do endotélio.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela CAPES.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Rósley Weber Alvarenga Fernandes pela Universidade Federal de São Paulo.

Referências

1. Caramori PR, Lima VC, Seidelin PH, Newton GE, Parker JD, Adelman AG. Long-term endothelial dysfunction after coronary artery stenting. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(6):1675-9.
2. Maier W, Windecker S, Kung A, Lutolf R, Eberli FR, Meier B, et al. Exercise-induced coronary artery vasodilation is not impaired by stent placement. *Circulation*. 2002;105(20):2373-7.
3. Togni M, Windecker S, Cocchia R, Wenaweser P, Cook S, Billinger M, et al. Sirolimus-eluting stents associated with paradoxical coronary vasoconstriction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(2):231-6.
4. Hofma SH, van der Giessen WJ, van Dalen BM, Lemos PA, McFadden EP, Sianos G, et al. Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J*. 2006;27(2):166-70.
5. Fuke S, Maekawa K, Kawamoto K, Saito H, Sato T, Hioka T, et al. Impaired endothelial vasomotor function after sirolimus-eluting stent implantation. *Circ J*. 2007;71(2):220-5.
6. Obata JE, Kitta Y, Takano H, Kodama Y, Nakamura T, Mende A, et al. Sirolimus-eluting stent implantation aggravates endothelial vasomotor dysfunction in the infarct-related coronary artery in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(14):1305-9.
7. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation*. 2004;109(6):701-5.
8. Joner MJ, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(1):193-202.
9. Finn AV, Nakazawa G, Joner M, Kolodgie FD, Mont EK, Gold HK, et al. Vascular responses to drug-eluting stents importance of delayed healing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(7):1500-10.
10. Hamilos M, Sarma J, Ostojic M, Cuisset T, Samo G, Melikian N, et al. Interference of drug-eluting stents with endothelium-dependent coronary vasomotion: evidence for device-specific responses. *Circ Cardiovasc Intervent*. 2008;1(3):193-200.
11. Pendyala LK, Yin X, Li J, Chen JP, Chronos N, Hou D. The first-generation drug-eluting stents and coronary endothelial dysfunction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(12):1169-77.
12. Joner M, Nakazawa G, Finn AV, Quee SC, Comeman L, Acampado E, et al. Endothelial cell recovery between comparator polymer-based drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(5):333-42.
13. Barber U, Mehran R, Sharma SK, Brar S, Yu J, Suh JW, et al. Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(15):1569-77.
14. Ahmed TAN, Bergheanu SC, Stijnen T, Plevier JWM, Quax PHA, Jukema W. Clinical performance of drug-eluting stents with biodegradable polymeric coating: a meta-analysis and systematic review. *Eurointervention*. 2011;7(4):505-16.
15. Granillo-Rodriguez A, Rubilar B, Granillo-Rodriguez G, Rodriguez AE. Advantages and disadvantages of biodegradable platforms in drug-eluting stents. *World J Cardiol*. 2011;3(3):84-92.
16. Tada N, Virmani R, Grant G, Barlett L, Black A, Clavijo C, et al. Polymer-free biolimus A9-coated stent demonstrates more sustained intimal inhibition, improved healing, and reduced inflammation compared with a polymer-coated sirolimus-eluting cypher stent in a porcine model. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3(2):174-83.
17. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(1):e1-121.
18. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(5):1478-92.
19. Schoenhagen P, Sapp SK, Tuzcu EM, Magyar WA, Popovich J, Boumitri M, et al. Variability of area measurements obtained with different intravascular ultrasound catheter systems: Impact on clinical trials and a method for accurate calibration. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16(3):277-84.
20. Monnick SH, Tio RA, Veeger NJ, Amoroso G, van Boven AJ, van Gilst WH. Exercise-induced ischemia after successful percutaneous coronary intervention is related to distal coronary endothelial dysfunction. *J Investig Med*. 2003;51(4):221-6.
21. Gordon JB, Ganz P, Nabel EG, Fish RD, Zebede J, Mudge GH, et al. Atherosclerosis influences the vasomotor response of epicardial coronary arteries to exercise. *J Clin Invest*. 1989;83(6):1946-52.

22. Mintz GS, Painter JA, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, et al. Atherosclerosis in angiographically "normal" coronary artery reference segments: an intravascular ultrasound study with clinical correlations. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(7):1479-85.
23. Nishimura RA, Lerman A, Chesebro JH, Ilstrup DM, Hodge DO, Higano ST, et al. Epicardial vasomotor responses to acetylcholine are not predicted by coronary atherosclerosis as assessed by intracoronary ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(1):41-9.
24. Hamasaki S, Tei C. Effect of coronary endothelial function on outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Cardiol*. 2011;57(3):213-38.
25. Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, Vogeser M, Zohnhofer D, Schuhlen H, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral sirolimus for restenosis prevention in patients with in-stent restenosis: the Oral Sirolimus to Inhibit Recurrent In-stent Stenosis (OSIRIS) trial. *Circulation*. 2004;110(7):790-5.
26. Rodriguez AE, Rodriguez Alemparte M, Vigo CF, Fernandez Pereira C, Llauro C, et al. Role of oral rapamycin to prevent restenosis in patients with de novo lesions undergoing coronary stenting: results of the Argentina single centre study (ORAR trial). *Heart*. 2005;91(11):1433-7.
27. Jung JH, Min PK, Kim JY, Park S, Choi EY, Ko YG, et al. Systemic immunosuppressive therapy inhibits in-stent restenosis in patients with renal allograft. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;68(4):567-73.
28. Arruda JA, Costa MA, Brito FS Jr, Tedesco H, Barbosa AH, Ribeiro EP, et al. Effect of systemic immunosuppression on coronary in-stent intimal hyperplasia in renal transplant patients. *Am J Cardiol*. 2003;91(11):1363-5.
29. Brito FS Jr, Rosa WC, Arruda JA, Tedesco H, Pestana JO, Lima VC. Efficacy and safety of oral sirolimus to inhibit in-stent intimal hyperplasia. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;64(4):413-8.
30. Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G, ARMYDA Investigators. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation*. 2004;110(6):674-8.
31. Mood GR, Bavry AA, Roukoz H, Bhatt DL. Meta-analysis of the role of statin therapy in reducing myocardial infarction following elective percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2007;100(6):919-23.
32. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med*. 1995;332(8):488-93.
33. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RC, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) study. *Circulation*. 1996;94(3):258-65.



Edição de Abril 2012

No artigo original “Impacto dos Stents e do Sirolimus por Via Oral na Vasomotilidade Coronariana Dependente e Independente do Endotélio” considerar corretas as palavras-chave “Stents, vasos coronarianos, endotélio, sirolimus”.

No artigo original “A Influência do Genótipo da ECA sobre a Aptidão Cardiovascular de Jovens do Sexo Masculino Moderadamente Ativos” considerar corretas as palavras-chave “Enzima conversora de angiotensina; polimorfismo I/D; VO₂max; corrida de média distância”.