

Stent Farmacológico Autoexpansível Miniaturizado em Coronárias de Pequeno Calibre: Eficácia Tardia

Miniaturized Self-Expanding Drug-Eluting Stent in Small Coronary Arteries: Late Effectiveness

Flavio Roberto Azevedo de Oliveira, Luiz Alberto Piva e Mattos, Alexandre Abizaid, Andrea S. Abizaid, J. Ribamar Costa, Ricardo Costa, Rodolfo Staico, Roberto Botelho, J. Eduardo Sousa, Amanda Sousa

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: Na angioplastia coronária percutânea (ACP), os vasos de fino calibre representam um fator de risco para reestenose. O stent farmacológico (SF) autoexpansível Sparrow®, de perfil menor que os sistemas atuais, nunca foi testado nesse cenário.

Objetivos: Avaliar a eficácia tardia do SF Sparrow®, com relação à perda luminal tardia intrastent (PLT intrastent) aos oito meses.

Métodos: Estudo prospectivo, randomizado, em P com doença arterial coronária (DAC) sintomática ou com isquemia documentada, submetido à ACP em vasos de calibre < 2,75 mm, dividido em dois grupos quanto ao tipo de stent Sparrow®: grupo 1, SF; grupo 2, stent não farmacológico (SNF). O seguimento clínico foi de 12 meses. De imediato e aos oito meses, avaliação pela angiografia coronária quantitativa (ACQ). Para o cálculo da amostra estimou-se diminuição de mais de 65% de PLT intrastent com o SF. Para análise estatística utilizou-se o programa IBM SPSS Statistics® versão 19 (Chicago, Illinois, EUA).

Resultados: Foram incluídos 24 p, 12 em cada grupo. Os grupos SF e SNF foram semelhantes quanto à idade ($63,25 \pm 10,01$ versus $64,58 \pm 11,54$, $p = 0,765$), sexo masculino (58,3% versus 33,3%, $p = 0,412$), fatores de risco e todos os aspectos angiográficos. Os resultados imediatos foram satisfatórios em ambos os grupos. Aos oito meses, PLT intrastent foi significativamente menor no SF do que no SNF (SF $0,25 \pm 0,16$ versus SNF $0,97 \pm 0,76$, $p = 0,008$).

Conclusão: Em ACP de vasos de calibre $\leq 2,75$ mm, o SF Sparrow® determinou significativa redução da PLT intrastent, em comparação ao SNF Sparrow®. (Arq Bras Cardiol. 2013;101(5):379-387)

Palavras-chave: Angioplastia Coronária com Balão; Stents Farmacológicos; Ensaio Clínico Controlado Aleatório; Estudo Comparativo.

Abstract

Background: Small vessels represent a risk factor for restenosis in percutaneous coronary angioplasty (PCA). The Sparrow® self-expanding drug-eluting stent, which has a lower profile than the current systems, has never been tested in this scenario.

Objectives: To evaluate the late effectiveness of the Sparrow® drug-eluting stent, regarding in-stent late lumen loss (LLL).

Methods: Patients with ischemia, symptomatic or documented, were submitted to PCA in vessels with reference diameter < 2.75 mm, divided into two groups regarding Sparrow® stent type: group 1: Sparrow® drug-eluting stent (DES), group 2: Sparrow® bare metal stent (BMS). Clinical follow-up duration was 12 months. Evaluation using quantitative coronary angiography (QCA) was performed immediately and at 8 months. A decrease of over 65% of in-stent LLL with DES was estimated to calculate sample size. IBM® SPSS software, release 19 (Chicago, Illinois, USA) was used for the statistical analysis.

Results: A total of 24 patients were randomized, 12 in each group. The DES and BMS groups were similar in age (63.25 ± 10.01 vs. 64.58 ± 11.54 , $p = 0.765$), male gender (58.3% vs. 33.3%, $p = 0.412$), risk factors and all angiographs aspects. Immediate results were satisfactory in both groups. At 8 months in-stent late lumen loss was significantly lower in DES than in BMS group (DES vs. BMS 0.25 ± 0.16 0.97 ± 0.76 , $p = 0.008$).

Conclusion: In small-vessel PCA, the Sparrow® DES determined significant reduction in in-stent LLL, when compared to Sparrow® BMS. (Arq Bras Cardiol. 2013;101(5):379-387)

Keywords: Angioplasty, Balloon, Coronary; Drug Eluting Stents; Randomized Controlled Trial; Comparative Study.

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

Correspondência: Flavio Roberto Azevedo de Oliveira •

Marques de Tamandaré, Poço da Panela. CEP 52061-170, Recife, PE - Brasil

E-mail: flaviora@cardiol.br, flaviooliveira63@hotmail.com

Artigo recebido em 10/9/12; revisado em 17/9/12; aceito em 23/4/13.

DOI: 10.5935/abc.20130199

Introdução

Para a angioplastia coronária percutânea (ACP), os vasos de fino calibre representam maior complexidade, com maior taxa de revascularização da lesão-alvo (RLA) e mais reestenose, quando comparados com vasos de maior calibre¹⁻⁵, estando isso relacionado com a hiperplasia neointimal (HNI) que determina a perda luminal tardia (PLT) após a ACP.

A HNI tem a mesma intensidade em vasos de diferente calibre, com maior impacto nos de fino calibre, que respondem com maior perda luminal que os vasos mais calibrosos⁶.

Com os *stents* não farmacológicos (SNF) a PLT varia de 0,8 a 1,0 mm. Com os *stents* farmacológicos (SF) a PLT se situa sempre abaixo de 0,5 mm, sendo menor (abaixo de 0,3 mm) com SF eluidos com sirolimus, everolimus ou biolimus. Esse maior poder inibitório na HNI, resultou em diminuição significativa nas taxas de reestenose em todos os grupos de paciente (P), inclusive nos pacientes com vasos de fino calibre. Ainda assim, as taxas de reestenose continuam maiores nos vasos de fino calibre em comparação com os vasos mais calibrosos⁷⁻⁹.

Lesões mais distais, tortuosidade e calcificação, frequentes nos vasos de fino calibre, dificultam a navegabilidade dos sistemas de dilatação convencionais com *stent* expansível por balão (SEB).

Stents de hastes finas induzem menor HNI que *stents* com hastes espessas, mesmo entre os SF^{10,11}.

Nesse contexto surgiu o *stent* autoexpansível (SAE) de nitinol Sparrow® (Cardiomind Inc., Sunnyvale, Califórnia), dedicado a vasos de fino calibre. Na versão SNF foi avaliado por Chamié e cols.¹², que comprovaram a eficácia e a segurança. Montado sobre um sistema de fio-guia que dispensa o balão, resulta em perfil 70% menor que o conjunto balão-*stent* convencional.

Neste estudo, avalia-se de forma pioneira o impacto na PLT do emprego do SAE Sparrow® farmacológico em comparação com sua versão não farmacológica, em vasos de fino calibre, avaliada pela angiografia coronária quantitativa (ACQ) aos oito meses, sendo esse o objetivo primário. Objetivos secundários: (1) comparação entre os grupos dos volumes do vaso, do lúmen e do *stent*, e do percentual de volumes de obstrução do *stent*, por meio da ultrassonografia intracoronária (USIC), imediatamente após o implante e aos oito meses; (2) descrição até 12 meses das taxas de eventos cardíacos adversos maiores (ECAM - óbito, infarto do miocárdio, revascularização do vaso-alvo (RVA) e trombose intrastent).

Métodos

Desenho do estudo

Estudo prospectivo, randomizado de forma não cega (o operador tinha conhecimento do tipo de *stent* utilizado), efetivado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo (SP), com protocolos CEP 3.577 e Conep 14.582 (aprovados), que avaliou a eficácia tardia do SF Sparrow® em comparação com sua versão não farmacológica, pela aferição e comparação da PLT aos oito meses, por meio da ACQ, em pacientes com lesões em vaso de fino calibre (diâmetro de referência $\leq 2,75$ mm).

A reavaliação clínica foi programada para 30 dias, seis meses e 12 meses após o procedimento. Foi programada avaliação pela ACQ imediatamente antes e imediatamente após a ACP e aos oito meses. Ultrassonografia intracoronária (USIC) imediatamente após o implante e aos oito meses também foi programada.

Seleção dos pacientes

Critérios de inclusão:

- Idade igual ou superior a 18 anos.
- Evidência clínica de isquemia (angina do peito ou equivalente isquêmico) ou comprovação de isquemia por avaliação não invasiva.
- Lesão-alvo em artéria coronária natural com estenose $\geq 50\%$ e $< 100\%$, em análise pela ACQ.
- Vaso-alvo com diâmetro de referência $\geq 2,0$ e $\leq 2,75$ mm.
- Lesão-alvo com extensão ≤ 20 mm.

Critérios de exclusão:

- Sexo feminino na vigência de gravidez.
- Fração de ejeção ventricular esquerda $< 30\%$ nos seis meses precedentes.
- Contraindicação ao uso de terapia antiplaquetária dupla.
- Disfunção renal (creatinina sérica $> 2,0$ mg/dL).
- Acidente vascular cerebral ou acidente isquêmico transitório nos seis meses anteriores.
- Expectativa de vida menor que 12 meses.
- Lesão-alvo localizada no tronco da coronária esquerda ou óstios de coronária direita, descendente anterior ou circunflexa.
- Lesão em bifurcação, com trombo ou em vaso derradeiro.
- Lesão-alvo envolvendo bifurcação.

Dispositivo pesquisado e técnica do implante

O dispositivo pesquisado foi o SF Sparrow® (Cardiomind® Inc., Sunnyvale, Califórnia, EUA) eluidor de sirolimo, tendo como comparação a versão não farmacológica do mesmo *stent* (SNF Sparrow®). Trata-se de um sistema de dilatação composto por SAE de nitinol, com desenho de células fechadas e espessura de haste de $67 \mu\text{m}$ montado em uma plataforma que funciona com fio-guia (0,014"), com eluição de sirolimo ($6 \mu\text{g}$, 60% da dose no *stent* Cypher®), incorporado a uma matriz de copolímeros biodegradáveis da classe PLA/PGLA, do sistema de polímero biodegradável SynBiosys™. Essa matriz de copolímeros acrescenta apenas $8 \mu\text{m}$ à espessura da haste. O resultado é um conjunto de baixíssimo perfil, conforme demonstrado na Figura 1, sendo até 70% mais fino do que qualquer conjunto balão-*stent* (Tabela 1).

Distal ao *stent* segue um fio-guia flexível com 2-3 cm de comprimento, para permitir a progressão do sistema no vaso. Existem duas marcas radiopacas que identificam o início e o fim do *stent* no sistema de fio-guia e permitem seu preciso posicionamento na lesão. O *stent* composto contém nitinol,

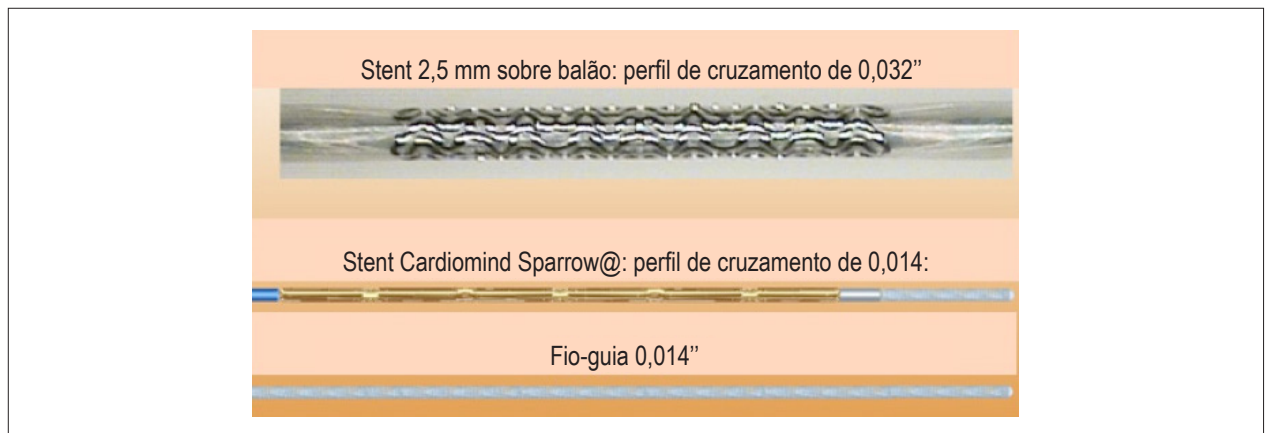


Figura 1 - Comprovação do baixo perfil do sistema de implantação de stent Sparrow® (no centro) em comparação com um sistema de implantação de stent expansível por balão (em cima) e um fio-guia de angioplastia 0,014" (embaixo).

Tabela 1 - Especificações do stent Sparrow®

Desenho e material do stent	Desenho de células fechadas em forma de diamante, em níquel-titânio (nitinol)
Encurtamento do stent	9-16%
Revestimento radiopaco	Cobertura de platina com 3,5 µm
Extensão do sistema de liberação na parte de trabalho de balão	170 cm
Extensão total do sistema de liberação	190 cm (extensível para 300 cm)
Perfil do sistema de liberação	0,014"
Extensão da ponta do guia	2-3 cm

que tem a propriedade termoelástica de expansão (memória do metal). Travas mecânicas nos bordos do stent mantêm o mesmo não expandido e preso ao fio-guia. Uma fonte de energia (dispositivo externo não estéril) é conectada à ponta proximal do sistema de dilatação por um cabo adaptador estéril, que controla a liberação do stent através de um mecanismo de eletrólise com corrente de 0,5 mA. Libera-se, inicialmente, a trava distal e, em seguida, a proximal (Figura 2).

O sistema com o stent funcionou como fio-guia 0,014", e sobre esse sistema navegava-se com o balão até a lesão e procedia-se à pré-dilatação. Em seguida, recuava-se o balão para uma posição proximal à marca proximal do stent e iniciava-se o processo de liberação do stent por eletrólise conforme já descrito. Após a liberação do stent, realizava-se procedimento de pós-dilatação. Para evitar trauma nos bordos do stent, o balão era sempre mais curto que o stent. Esse mesmo fio-guia poderia, ainda, ser utilizado para a realização daUSIC.

Os procedimentos do estudo compreenderam a seguinte sequência: eletrocardiograma (ECG) antes do procedimento e na alta hospitalar; enzimas cardíacas (CK-MB) e troponina I ou T, antes e após o procedimento; tempo de coagulação ativado (TCA) após o acesso arterial, no final do procedimento e antes da retirada do introdutor; terapia antiplaquetária dupla com clopidogrel 300 mg e AAS 100 mg pelo menos 12 horas antes do procedimento,

com continuação por pelo menos oito meses; utilização de bainha de 0,6 F e cateteres-guias compatíveis; heparina endovenosa (100 U/kg) após a colocação da bainha e nitroglicerina intracoronária (100-200 µg); angiografia inicial do vaso em pelo menos duas projeções próximo-ortogonais que permitissem a visualização adequada do vaso e da lesão; avaliação pela ACQ pré-dilatação; ACT com o implante do stent conforme já descrito; retirada da bainha introdutória 3-4 h após o procedimento com TCA < 200 s; alta hospitalar após 24 h nos casos sem intercorrências; consultas de acompanhamento aos 30 dias, oito e 12 meses; angiografia de controle aos oito meses; registro deUSIC imediatamente após o implante do stent e aos oito meses.

As análises da ACQ e daUSIC foram realizadas off-line (ACQ pelo sistema CMS-GFT® versão 5.1 Medis, Leiden, Holanda, e aUSIC pelo programa Echoplague®, Indec Systems, Inc, Mountain View, California, EUA).

Na ACQ, os seguintes parâmetros foram avaliados: extensão da lesão; diâmetro de referência do vaso (DRV); diâmetro luminal mínimo (DLM); percentual de estenose do vaso (PE) calculado pela fórmula $PE = DR - DML \div DR \times 100$; ganho luminal agudo (GLA) calculado pela fórmula $GLA = DML_{pós} - DML_{pré}$; PLT (diferença entre o DLM tardio e o DLM no pós imediato). Essas análises foram feitas intrastent e nos segmentos de 0,5 mm proximais e distais ao stent (análise dos bordos).

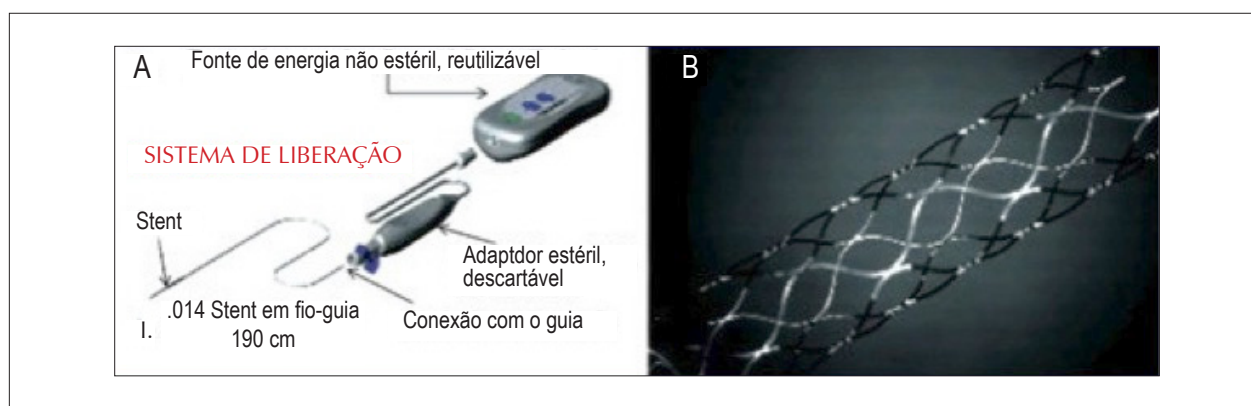


Figura 2 - A: Esquema demonstrando todos os componentes do sistema Sparrow®. B: Stent Sparrow® em sua forma natural (expandido).

As imagens de USIC corresponderam aos registros de pelo menos 10 mm distais ao stent até pelo menos 10 mm proximais ao stent, em duas aquisições, a primeira imediatamente após o implante e a segunda aos oito meses. Para esse fim foi utilizado um sistema de tração monitorado automático, a uma velocidade de 0,5 mm/s, com transdutor de 40 MHz e bainha de 2,6-French (Galaxy 2 oullab, Boston Scientific Corporation, Natick, Massachusetts, EUA). Foram programados cálculos de áreas e volumes do vaso, da luz, do stent e da placa, bem como o volume de HNI e o percentual de obstrução do volume do stent, segundo protocolo já descrito na literatura. Avaliou-se, ainda, a aposição das hastes à parede do vaso.

Definições do estudo

Sucesso angiográfico: implante do stent na lesão-alvo com lesão residual < 30% e fluxo TIMI 3. **Sucesso do procedimento:** sucesso angiográfico sem complicações maiores (óbito, infarto ou cirurgia de revascularização de emergência na fase hospitalar). **Trombose do stent:** critérios da Academic Research Consortium (ARC)¹³. **Eventos cardíacos adversos maiores (ECAM):** óbito (de origem cardíaca), infarto do miocárdio não fatal (elevação de enzimas cardíacas CK-MB ou troponinas cardíacas I ou T, três vezes acima do normal até a alta hospitalar e duas vezes acima do normal a partir da alta hospitalar ou aparecimento de novas ondas Q em pelo menos duas derivações contíguas do ECG) e RVA. **Reestenose binária:** recorrência da lesão-alvo igual \geq 50% no controle tardio.

Análise estatística

Foi utilizado o programa IBM SPSS Statistics® versão 19 (Chicago, Illinois, EUA). O teste *t* de Student foi utilizado para comparação entre as médias dos grupos. Para todos os parâmetros comparados, valores de $p \leq 0,05$ foram considerados significativos. Variáveis categóricas foram expressas como valor absoluto ou proporção. Variáveis contínuas, como média e desvio-padrão. Foi considerado nível de significância de 5% e poder de 80%, estimando-se diminuição de PLT com o SF de 65% e calculada amostra mínima de 11 pacientes para cada grupo.

Resultados

De janeiro de 2009 a abril de 2010, foram incluídos 24 pacientes, 12 em cada grupo, de forma prospectiva e randomizada. As características clínicas dos pacientes incluídos estão na Tabela 2 e revelam grupos homogêneos.

A distribuição por artéria e por segmento foi semelhante entre os grupos, observando-se que, em mais de 70% dos casos, em ambos os grupos, a lesão se situa nos segmentos médio e distal do vaso (Tabela 3).

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos SF e SNF, nessa sequência, com relação ao volume de contraste ($133,33 \pm 23,87$ ml versus $120 \pm 34,38$ ml, $p = 0,282$), tempo de procedimento ($71 \pm 9,2$ min versus $62 \pm 14,82$ min, $p = 0,350$) e pressão máxima de pós-dilatação ($15,75 \pm 4,67$ versus $15,42 \pm 3,12$, $p = 0,839$).

A ICP foi realizada com sucesso em todos os pacientes. Não houve registro de ECAM ou qualquer intercorrência até a alta hospitalar.

Os resultados da ACQ das angiografias imediatamente antes e após ACP ressaltam que a randomização produziu grupos semelhantes e destacam a homogeneidade e o sucesso dos resultados imediatos entre os grupos. A extensão da lesão foi ligeiramente maior no grupo com SF, mas de forma não significativa (SF $15,29 \pm 5,55$ mm versus SNF $12,91 \pm 3,23$ mm, $p = 0,233$); a extensão do stent (SF $19,92 \pm 3,60$ mm versus SNF $18,00 \pm 2,34$ mm, $p = 0,139$) e o diâmetro do stent implantado (SF $2,58 \pm 0,25$ mm versus $2,66 \pm 0,19$ mm, $p = 0,368$) também não foram diferentes entre os grupos.

O diâmetro de referência do vaso imediatamente antes do procedimento foi semelhante entre os grupos (SF = $2,46 \pm 0,24$ mm versus SNF = $2,42 \pm 0,21$ mm, $p = 0,680$), configurando universo de vasos de fino calibre.

A severidade das lesões incluídas no estudo está bem demonstrada nos resultados pré-procedimento de DLM (SF = $0,75 \pm 0,20$ mm versus SNF = $0,73 \pm 0,17$ mm, $p = 0,750$) e PE (SF = $69,36 \pm 6,37\%$ versus SNF = $69,67 \pm 5,46\%$, $p = 0,905$).

Os resultados imediatos após o procedimento aferido pelo DLM (SF = $2,46 \pm 0,22$ mm versus SNF = $2,39 \pm 0,13$ mm,

Tabela 2 - Principais características clínicas dos 24 pacientes tratados com os stents Sparrow® farmacológico e não farmacológico

Variáveis	SF (n = 12)	SNF (n = 12)	p
Sexo masculino, n (%)	7 (58,3%)	4 (33,3%)	0,413
Idade em anos, média (DP)	63,25 (10,01)	64,58 (11,54)	0,765
Fatores de risco para DAC, n (%)			
Hipertensão	12 (100,0)	10 (83,33)	0,460
Diabetes melito	5 (41,66)	3 (25,0)	0,665
Hipercolesterolemia	10 (83,33)	9 (75,0)	1,000
Tabagismo	8 (66,66)	3 (25,0)	0,101
Antecedentes coronários			
Cirurgia de RM	0	0	-
ICP	4 (33,33)	3 (25,0)	1,000
Infarto do miocárdio	4 (33,33)	2 (16,66)	0,637
Apresentação clínica			
Assintomático	5 (41,66)	1 (8,33)	0,157
Angina estável	7 (58,33)	11 (91,66)	0,157
Angina instável	0	0	-

SF: stent farmacológico; SNF: stent não farmacológico; DP: desvio-padrão; DAC: doença arterial coronária; RM: revascularização miocárdica; ICP: intervenção coronária percutânea.

Tabela 3 - Principais características angiográficas qualitativas dos 24 pacientes tratados com os stents Sparrow® farmacológico e não farmacológico

Variáveis	SF (n = 12)	SNF (n = 12)	p
Vaso tratado			
DA	3 (25,0%)	5 (41,66%)	0,665
CX	2 (16,66%)	2 (16,66%)	1,000
CD	2 (16,66%)	1 (8,33%)	1,000
Ramo DG	3 (25,0%)	4 (33,3%)	1,000
Ramo MG	2 (16,66%)	0	0,460
Segmento do vaso, n (%)			
Proximal	3 (25%)	2 (16,66%)	1,000
Medial	6 (50%)	6 (50%)	1,000
Distal	3 (25%)	4 (33,3%)	1,000

DA: descendente anterior; CX: circunflexa; CD: coronária direita; DG: diagonal; MG: marginal; SF: stent farmacológico; SNF: stent não farmacológico.

$p = 0,350$) e PE (SF = $4,59 \pm 3,52\%$ versus SNF = $4,94 \pm 4,41\%$, $p = 0,869$) confirmam o sucesso angiográfico do procedimento em ambos os grupos, com intensidade de benefícios semelhante, o que se reflete no satisfatório ganho absoluto em ambos os grupos (SF = $1,71 \pm 0,28$ mm versus SNF = $1,66 \pm 0,12$ mm, $p = 0,614$), resultado da diferença entre o DLM pré-procedimento e o DLM pós-procedimento.

Aos oito meses, os parâmetros analisados pela ACQ, destacados na Tabela 4, evidenciam diferenças significativas entre os grupos no tocante à capacidade de manter os resultados registrados na avaliação imediatamente após o

procedimento, isto é, DLM e PE. Esses resultados se refletem na comparação de PLT entre os grupos, objetivo primário deste estudo, que foi significativamente menor no grupo com SF (SF = $0,25 \pm 0,16$ mm versus SNF = $0,97 \pm 0,76$ mm, $p = 0,008$).

Na Figura 3, evidencia-se a resposta individual dos pacientes do estudo no tocante ao PE, com padrão de resposta mantido e mais homogêneo no grupo do SF.

A análise dos 5 mm proximais e distais ao stent imediatamente após o implante do stent e aos oito meses, com resultados na Tabela 5, não evidenciou diferença

Tabela 4 - Variáveis da angiografia coronária quantitativa intrastent aos oito meses

Variáveis	SF(n = 12)	SNF(n = 12)	p	IC (95%)
DRI (mm),8 meses				
média (DP)	2,44 (0,19)	2,24 (0,42)	0,153	(-0,08; 0,47)
DLM (mm),8 meses				
média (DP)	2,19 (0,19)	1,42 (0,81)	0,008	(0,14; 0,19)
PE (%),8 meses				
média (DP)	10,70 (3,95)	39,89(30,89)	0,007	(-0,24; -1,29)
PLT (mm)				
média (DP)	0,25 (0,16)	0,97 (0,76)	0,008	(-1,19; -0,22)

DRI: diâmetro de referência interpolado; DLM: diâmetro luminal mínimo; PE: percentual de estenose; PLT:perda luminal tardia; DP: desvio-padrão; SF: stent farmacológico; SNF: stent não farmacológico.

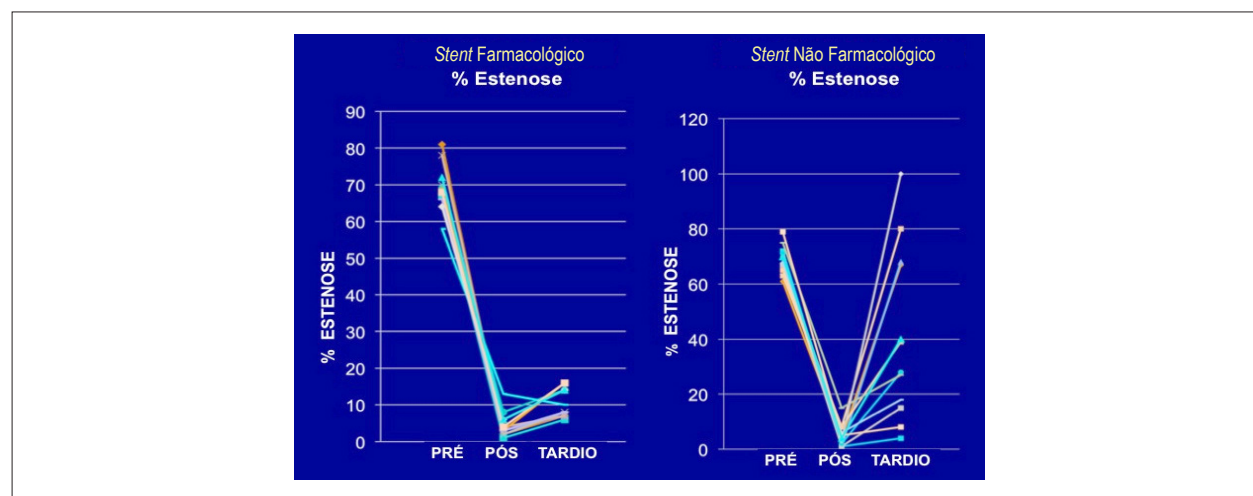


Figura 3 - Demonstração da variação individual do percentual de estenose pré e pós-procedimento e aos oito meses de evolução nos dois grupos de tratamento (stent Sparrow® farmacológico versus stent Sparrow® não farmacológico), evidenciando a maior dispersão e perda de resultado no grupo com stent não farmacológico no seguimento tardio.

significativa entre os grupos quanto à DLM e à PE, resultando em PLT também sem diferença significativa. Apesar dessa análise de segmentos proximal e distal ao stent não evidenciar diferenças significativas entre os grupos, observou-se tendência de PLT maior no grupo com SNF em comparação ao grupo com SF, mais marcadamente no segmento proximal.

Dificuldades técnicas na progressão do cateter de USIC até um ponto adequado além do stent (incluindo os 5 mm distais ao mesmo, para contemplar todo o segmento de interesse) restringiram a coleta da informações desse modo de avaliação previsto no estudo, impossibilitando a disponibilização plena de informações, de forma diversa do que ocorreu na ACQ.

Apesar disso, observou-se que o stent autoexpansível apresentou aumento de volume ao longo do tempo de 14,8% no grupo com SF e de 2,5% no grupo com SNF. Não se observou haste má aposta nesse grupo de pacientes.

Até 12 meses de evolução, não houve perda de seguimento dos pacientes. Todos os pacientes fizeram uso da terapia antiplaquetária dupla ao longo do estudo, conforme previsto por protocolo. Não houve registro de óbito, infarto não fatal nem necessidade de cirurgia de revascularização miocárdica. Embora quatro pacientes tenham apresentado reestenose binária no grupo com SNF, a tradução clínica desse achado resultou em nova ACTP em apenas três pacientes. Especificamente, o paciente que apresentou reestenose oclusiva, pela boa evolução, foi mantido em tratamento clínico.

Evento clínico compatível com trombose intrastent não foi observado em nenhum dos grupos no período de seguimento.

Discussão

Novas pesquisas nessa área têm relevância porque os vasos de fino calibre representam 40-50% dos casos de ACP, e esse subgrupo, mesmo tendo sido fortemente

Tabela 5 - Angiografia coronária quantitativa nos 5 mm proximais e distais ao stent imediatamente após o implante e aos oito meses

Variáveis	SF (n = 12)	SNF (n = 12)	p	IC (95%)
DLM (mm) imediato				
Proximal, média (DP)	2,49 (0,18)	2,43 (0,20)	0,491	(-0,11; 0,23)
Distal, média (DP)	2,51 (0,18)	2,45 (0,20)	0,474	(0,11; 0,23)
PE (%), imediato				
Proximal, média (DP)	3,62 (2,77)	3,58 (2,07)	0,971	(-2,11; 2,19)
Distal, média (DP)	2,91 (2,92)	2,88 (1,99)	0,980	(2,16; 2,21)
DLM (mm), 8 meses				
Proximal, média (DP)	2,21 (0,26)	1,74 (0,79)	0,075	(-0,05; 0,98)
Distal, média (DP)	2,31 (0,28)	1,90 (0,74)	0,104	(0,094; 0,89)
PE (%), 8 meses				
Proximal, média (DP)	9,41 (7,40)	23,28 (30,72)	0,144	(-33,19; 5,46)
Distal, média (DP)	4,19 (1,50)	16,32 (27,12)	0,154	(-29,37; 5,12)
PLT (mm)				
Proximal, média (DP)	0,28 (0,19)	0,69 (0,67)	0,064	(-0,84; 0,028)
Distal, média (DP)	0,17 (0,17)	0,54 (0,65)	0,080	(0,80; 0,52)

DLM: diâmetro luminal mínimo; PE: percentual de estenose; PLT: perda luminal tardia; DP: desvio-padrão; SF: stent farmacológico; SNF: stent não farmacológico.

beneficiado com o advento dos SF, ainda carrega maior risco de reestenose e RVA, quando comparado com os resultados em vasos de calibre maior^{7,14,15}. Este estudo representa a primeira experiência clínica com SAE farmacológico em vasos de fino calibre.

O objetivo primário de redução da PLT intrastent neste estudo foi atingido com o SF Sparrow[®], e o valor absoluto encontrado de $0,25 \pm 0,16$ mm mostra que o desempenho dessa plataforma foi equivalente ao melhores resultados com stents farmacológicos.

Os pacientes da coorte deste estudo também fazem parte de um estudo maior, o CARE II¹⁶, multicêntrico, com inclusão de maior número de pacientes e cujos resultados iniciais apresentados no congresso do TCT de 2010 mostraram dados semelhantes aos encontrados aqui.

O estudo CARE II¹⁶, com critérios de inclusão semelhantes aos do nosso estudo, inclusive incluindo os pacientes desta coorte, envolveu 137 pacientes em três grupos, comparando o SF da Sparrow[®] (grupo 1) com o SNF da Sparrow[®] (grupo 2) e o stent de meta puro expansível por balão Driver[®]/Microdriver[®] (grupo 3). O objetivo primário foi a avaliação da PLT aos oito meses pela USIC. Aos oito meses foi observada PLT significativamente menor com grupo com SF e semelhante à encontrada pela ACQ no nosso estudo ($0,29 \pm 0,45$ mm). No grupo com o SF Sparrow[®], a reestenose binária foi de 6,7% e a incidência de ECAM aos oito meses foi de 6,25%, ratificando, em uma população maior, os resultados do nosso estudo.

Não ocorreu reestenose binária nos bordos no grupo de pacientes com SF, diferentemente do relato do estudo Sirius, anteriormente descrito. Isso pode estar relacionado com a técnica de implantação do sistema de stent Sparrow[®], que

minimiza as chances de barotrauma nos bordos do stent. No grupo com SNF, dois casos (16%) de reestenose binária, ambos envolvendo o bordo proximal, estão registrados, mas não de forma isolada, mas refletindo um processo de reestenose proliferativa, portanto associada à indesejada proliferação de HNI intrastent.

Problemas de segurança com os SF, revelados pela incidência de trombose intrastent tardia e muito tardia (baixa, mas maior que a observada com os SNF), provavelmente estiveram relacionados com estímulo inflamatório crônico determinado pelos polímeros duráveis que retardariam o processo de reendotelização¹⁷⁻²⁰. No presente estudo não ocorreu trombose intrastent em um seguimento de 12 meses. O emprego de polímero bioabsorvível no stent Sparrow[®] pode ter contribuído para isso.

Mesmo na era dos SF, há estudo mostrando que, quanto menor a espessura da haste, menor o PLT¹¹. Nesse contexto, o stent Sparrow[®] se apresenta com vantagem adicional, uma vez que tem haste mais fina que todos os outros modelos de stent disponíveis.

Essas características favoráveis do sistema de implantação do SF autoexpansível Sparrow[®] - haste fina, polímero bioabsorvível, droga antiproliferativa da família *limo*, propriedade de expansão adicional ao longo do tempo e técnica de implantação que minimiza o trauma de bordo - podem estar na raiz do seu bom desempenho demonstrado no nosso estudo e ratificado pelos resultados do estudo CARE II¹⁶.

A avaliação pela USIC neste estudo, como no CARE II¹⁶, mostrou tendência à expansão do stent ao longo do tempo, mais marcadamente no grupo com stent farmacológico, um achado que motiva novas pesquisas.

Destacam-se como limitações deste estudo o pequeno número de pacientes incluídos, o que esteve relacionado com questões logísticas quanto à disponibilidade da endoprótese, à randomização, que não foi cega, e à impossibilidade de análise pela USIC, um importante instrumento de avaliação mecânica do desempenho dos *stents*.

As análises posteriores de ACQ e USIC foram realizadas sem o conhecimento do tipo de *stent* empregado, o que ameniza o problema da randomização não cega.

Critérios de inclusão amplos, sem restrições quanto à tortuosidade e calcificação, além do próprio diâmetro do vasos, podem estar relacionados com a baixa taxa de realização de USIC neste estudo.

Ao demonstrar, de forma pioneira, o bom desempenho do *stent* autoexpansível farmacológico Sparrow® em vasos de fino calibre, com comprovação de eficácia pelo resultado no parâmetro objetivo de PLT, e indicativo de segurança pela ausência de trombose intrastent no período de 12 meses, este estudo pavimentou o caminho para que outros estudos sejam realizados, com maior inclusão de pacientes e até comparação com outras plataformas farmacológicas, de sorte que se possa avaliar o impacto clínico desse novo dispositivo.

Conclusões

Os resultados do presente estudo permitem concluir:

1. Em pacientes submetidos a angioplastia transluminal percutânea em artérias coronárias naturais com diâmetro de referência $\leq 2,75$ mm, o emprego do *stent* farmacológico auto expansível Sparrow®, em comparação com a versão não farmacológica do mesmo *stent*, resultou em significativa redução de perda luminal tardia (no período de oito meses após o procedimento índice).

2. As medidas angiográficas referentes ao resultado imediato do procedimento (percentual de estenose, diâmetro mínimo da luz e ganho luminal agudo) foram

satisfatórias em ambos os grupos e sem diferenças estatísticas entre elas.

3. As medidas angiográficas referentes ao impacto do tratamento com o *stent* farmacológico Sparrow®, nos segmentos de 5 mm proximais e distais ao *stent*, evidenciaram manutenção dos resultados aos oito meses em comparação aos resultados imediatos (diâmetro luminal mínimo e percentual de estenose), documentando, assim, a ausência de efeitos angiográficos desfavoráveis nos bordos dos *stents* nesse grupo de pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: de Oliveira FRA, Mattos LAP, Abizaid A, Staico R, Botelho R, Sousa JE, Sousa A; Obtenção de dados: de Oliveira FRA, Abizaid A, Abizaid AS, Costa JR, Costa R, Staico R, Botelho R, Sousa JE, Sousa A; Análise e interpretação dos dados: de Oliveira FRA, Mattos LAP, Sousa JE, Sousa A; Análise estatística: de Oliveira FRA, Sousa JE, Sousa A; Obtenção de financiamento: de Oliveira FRA, Sousa A; Redação do manuscrito: de Oliveira FRA, Mattos LAP, Costa JR; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Mattos LAP, Abizaid A, Sousa JE, Sousa A; Acompanhamento clínico dos pacientes: Abizaid AS.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Flavio Roberto Azevedo de Oliveira pela Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Referências

1. Sousa JE, Sousa AC, Feres F. Angioplastia transluminal coronária: indicações e resultados atuais. *Arq Bras Cardiol.* 1988;51(1):69-76.
2. Feres F, Tanajura LF, Pinto IM, Cano MN, Maldonado G, Mattos LA, et al. Angioplastia coronária: eficácia dos novos cateteres-balão de baixo perfil. *Arq Bras Cardiol.* 1989;53(6):307-11.
3. Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, Gasparini GL, Anselmi M, Morando G, Turri M, et al. Is bare-metal stenting superior to balloon angioplasty for small vessel coronary artery disease? Evidence from a meta-analysis of randomised trials. *Eur Heart J.* 2005;26(9):881-9.
4. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation.* 2009;119(25):3198-206.
5. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, et al; C-SIRIUS Investigators. 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(6):1110-5.
6. Hoffmann R, Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Leon MB. Intimal hyperplasia thickness at follow-up is independent of stent size: a serial intravascular ultrasound study. *Am J Cardiol.* 1998;82(10):1168-72.
7. Mauri L, Orav EJ, Candia SC, Cutlip DE, Kuntz RE. Robustness of late lumen loss in discriminating drug-eluting stents across variable observational and randomized trials. *Circulation.* 2005;112(18):2833-9.
8. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, et al; SPIRIT IV Investigators. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2010;362(18):1663-74.
9. Leon MB, Mauri L, Popma JJ, Cutlip DE, Nikolsky E, O'Shaughnessy C, et al; ENDEAVOR IV Investigators. A randomized comparison of the ENDEAVOR zotarolimus-eluting stent versus the TAXUS paclitaxel-eluting stent in de novo native coronary lesions: 12-month outcomes from the ENDEAVOR IV trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(6):543-54.
10. Briguori C, Sarais C, Pagnotta P, Liistro F, Montorfano M, Chieffo A, et al. In-stent restenosis in small coronary: impact of strut thickness. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(3):403-9.

11. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. TAXUS II Study Group. *Circulation*. 2003;108(7):788-94.
12. Chamié D, Costa JR, Abizaid A, Gottschald M, Feres F, Mattos L, et al. Exequibilidade, eficácia e segurança do sistema de stentcardiomin DTM no tratamento de lesões em vasos de fino calibre. Um estudo seriado com angiografia e ultrassom intracoronário. *Rev Bras Cardiol Invas*. 2008;16(2):193-9.
13. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al; Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344-51.
14. World Health Organization (WHO), Mackay J, Menash G. The atlas of heart disease and stroke. Geneva: Centers for Disease Control and Prevention; 2004.
15. Wong P, Lau KW, Lim YL, Oesterle SN. Stent placement for non-STRESS/BENESTENT lesions: a critical review. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2000;51(2):223-33.
16. Abizaid A, Botelho R, Verheye S, Meredith I, Costa R, Staico R, et al. [Poster]. CARE II 8 month follow-up results with the CardioMind® 0.014" Sparrow® Sirolimus-eluting Nitinol Stent System *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(13):B53.
17. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation*. 2007;115(11):1440-55.
18. Taylor AJ, Gorman PD, Kenwood B, Hudak C, Tashko G, Virmani R. A comparison of four stent designs on arterial injury, cellular proliferation, neointima formation, and arterial dimensions in an experimental porcine model. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2001;53(3):420-5.
19. 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.
20. Lockwood NA, Hergenrother RW, Patrick LM, Stucke SM, Steendam R, Pacheco E, et al. In vitro and in vivo characterization of novel biodegradable polymers for application as drug-eluting stent coatings. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2010;21(4):529-52.