

## Reendotelização dos Stents Farmacológicos

Eduardo Missel<sup>1</sup>

Apesar de apresentar baixa incidência após o primeiro ano de seguimento, a trombose tardia dos stents farmacológicos tem sido motivo de polêmica no cenário atual da cardiologia intervencionista<sup>1</sup>. Recentes metanálises e estudos não randomizados sugerem um aumento da incidência de eventos cardíacos maiores, em pacientes tratados com stents farmacológicos, em comparação a stents convencionais<sup>2-4</sup>. Entretanto, enquanto respeitadas as indicações recomendadas pelo *Food and Drug Administration* (FDA), é consenso que os benefícios destas endopróteses suplantam os riscos, reduzindo a necessidade de novas revascularizações do vaso-alvo<sup>5</sup>. A análise dos principais estudos randomizados realizados com stents com eluição de sirolimus e paclitaxel revelou taxas cumulativas de morte ou infarto equivalentes aos stents convencionais, em quatro anos de seguimento<sup>6</sup>.

A reendotelização dos stents farmacológicos é um dos potenciais fatores biológicos implicados na patogênese da trombose tardia. Os stents farmacológicos de primeira geração têm como mecanismo básico a inibição da migração e proliferação de células musculares lisas, envolvidas na gênese da reestenose. Mas, esse efeito benéfico ocorre concomitante ao efeito inibitório na reendotelização das hastes observada *in vitro* e de um atraso na "cicatrização" arterial do segmento tratado<sup>7,8</sup>.

Além da migração de células endoteliais locais, a captação de células progenitoras provenientes da medula óssea pode ser um dos fatores-chave no processo de reendotelização<sup>9,10</sup>. Estudos *in vitro* demonstram que o sirolimus inibe a proliferação e a diferenciação destas células progenitoras<sup>11</sup>, mas, até o momento, não existem evidências suficientes que mostrem que os stents farmacológicos interferem negativamente neste processo.

Achados recentes indicam que os polímeros não-biodegradáveis, utilizados nos stents farmacológicos de primeira geração, promovem uma infiltração de eosinófilos na parede arterial, sugerindo uma reação de hipersensibilidade local<sup>12</sup>. A trombose dos stents,

no entanto, só pode ser atribuída ao polímero em uma minoria de pacientes, que apresentam um fenótipo pró-inflamatório basal<sup>13</sup>.

A reendotelização incompleta dos stents farmacológicos de primeira geração é freqüente, mas ainda não está definido se é decorrente apenas de um atraso na migração e captação de células endoteliais ou se possui caráter permanente. Estudos histopatológicos sugerem que os casos associados à trombose tardia, geralmente, necessitam de outros fatores coadjuvantes, como reações de hipersensibilidade local, ativação de fatores tissulares pró-trombóticos, penetração de conteúdo necrótico intra-luminal, má aposição das hastes e reestenose<sup>14</sup>. Adicionalmente, a interrupção prematura da terapia antiplaquetária dupla, insuficiência renal, diabetes mellitus e baixa fração de ejeção são fatores clínicos recentemente implicados<sup>15</sup>.

Apresentamos alguns exemplos de reestudos de seis meses pós-implante de stents farmacológicos com tomografia por coerência óptica (TCO) - Figuras 1, 2 e 3. O método é conveniente para estudar aspectos relacionados à reendotelização das hastes, pela alta

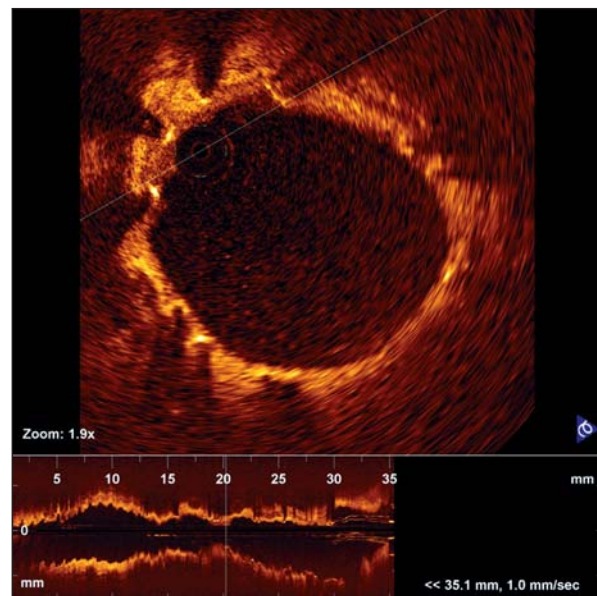
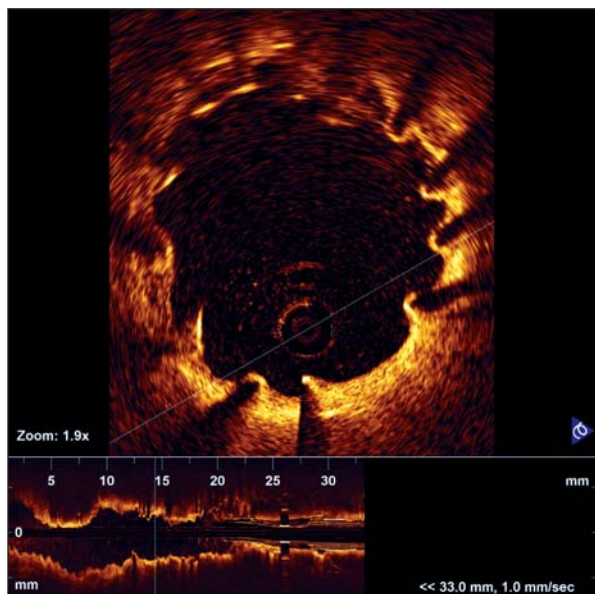


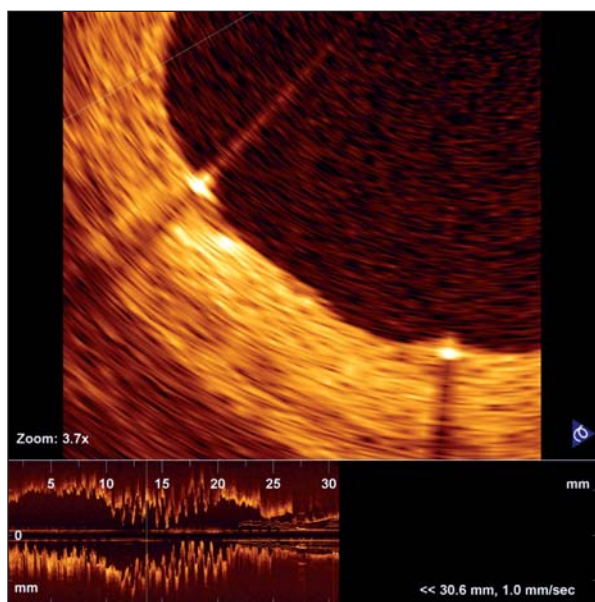
Figura 1 - Reestudo de paciente submetido a implante de stent farmacológico há 6 meses. Observar que há proliferação neointimal mínima, mas com reendotelização adequada das hastes.

<sup>1</sup> Cardiovascular Research Foundation – Columbia University Medical Center, New York, NY, USA.

Correspondência: Eduardo Missel, 55 East 59<sup>th</sup> Street 6<sup>th</sup> fl - New York, NY, USA - 10022 • e-mail: emissel@crf.org, ems2168@columbia.edu  
Recebido em: 14/04/2007 • Aceito em: 16/04/2007



**Figura 2** - Reendotelização incompleta de stent farmacológico, em local de má aposição já existente. Esta associação pode ser um dos fatores envolvidos na fisiopatologia da trombose tardia.



**Figura 3** - Hastes não reendotelizadas após 6 meses (detalhe). Atualmente, questiona-se se um paciente apresentando essa imagem no reestudo é candidato a prolongar a terapia antitrombótica.

resolução das imagens obtidas (15 micrômetros), permitindo grande ampliação das mesmas, e por não haver possibilidade de se confundir hiperplasia com sangue, como ocorre nas imagens fornecidas pela ultra-sonográfica intracoronária.

A realidade da trombose tardia tem motivado diversos esforços da comunidade médica, no sentido de se

determinar o tempo ideal de administração da terapia antiplaquetária, ter maior cuidado nas indicações das endopróteses (levando em consideração a anatomia coronariana, o perfil clínico do paciente e a aderência à medicação) e a aplicação de novos métodos de imagem intravasculares para elucidar os mecanismos envolvidos. É evidente, também, a mobilização da indústria ao aprimorar as endopróteses, utilizando plataformas dotadas de hastes mais finas, polímeros biodegradáveis e associação de fármacos com propriedades pró-endoteliais. Entretanto, é necessária cautela ao se afirmar que a “nova geração” de stents farmacológicos vai resolver totalmente a questão. Somente os resultados dos novos estudos prospectivos e randomizados em larga escala poderão definir este assunto tão relevante e controverso.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2007;356(10):1020-9.
2. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Safety of drug-eluting stents: a metaanalysis of 1<sup>st</sup> generation DES programs. In: *World Congress of Cardiology; 2006; Barcelona, Espanha.*
3. Wenaweser P, Tsuchida K, Vaina S, Abrecht L, Daemen J, Morger C, et al. Late stent thrombosis following drug-eluting stent implantation: data from a large, two-institutional cohort study. *World Congress of Cardiology; 2006; Barcelona, Espanha.*
4. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L; SCAAR Study Group. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med.* 2007;356(10):1009-19.
5. Farb A, Boam AB. Stent thrombosis redux - the FDA perspective. *N Engl J Med.* 2007;356(10):984-7.
6. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med.* 2007;356(10):998-1008.
7. Matter CM, Rozenberg I, Jaschko A, Greutert H, Kruz DJ, Wnendt S, et al. Effects of tacrolimus or sirolimus on proliferation of vascular smooth muscle and endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006;48(6):286-92.
8. Parry TJ, Brosius R, Thyagarajan R, Carter D, Argentieri D, Falotico R, et al. Drug-eluting stents: sirolimus and paclitaxel differentially affect cultured cells and injured arteries. *Eur J Pharmacol.* 2005;524(1-3):19-29.
9. Urao N, Okigaki M, Yamada H, Aadachi Y, Matsuno K, Matsui A, et al. Erythropoietin-mobilized endothelial progenitors enhance reendothelialization via Akt-endothelial nitric oxide synthase activation and prevent neointimal hyperplasia. *Circ Res.* 2006;98(11):1405-13.
10. Griese DP, Ehsan A, Melo LG, Kong D, Zhang L, Mann MJ, et al. Isolation and transplantation of autologous circulating endothelial cells into denuded vessels and prosthetic grafts: implications for cell-based vascular therapy. *Circulation.* 2003;108(21):2710-5.
11. Butzal M, Loges S, Schweizer M, Fischer U, Gehling UM, Hossfeld DK, et al. Rapamycin inhibits proliferation and differentiation of human endothelial progenitor cells in vitro. *Exp Cell Res.* 2004;300(1):65-71.
12. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich

- E, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(1):193-202.
13. Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, Hoffman JM, Samore MH, Alvarez J, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(1):175-81.
14. Luscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2007;115(8):1051-8.
15. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293(17):2126-30.