

ARTIGOS ORIGINAIS

Utilização de *Stents* Revestidos com Fármaco em Angioplastia Primária - Resultados Clínicos a Longo Prazo [15]

ANTÓNIO JOSÉ FIARRRESGA, RITA FERNANDES, JOANA FELICIANO, LÍDIA DE SOUSA, DUARTE CACELA, LUÍS BERNARDES, LINO PATRÍCIO, RUI CRUZ FERREIRA, JORGE QUININHA†

Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Marta, Lisboa, Portugal

Rev Port Cardiol 2007; 26 (3): 211-222

RESUMO

Fundamentos: A utilização de *stents* revestidos com fármaco no contexto de reperfusão mecânica do enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (EAM) foi inicialmente encarada com receio. Temia-se sobretudo que as propriedades destes fármacos, inseridas no contexto de uma lesão instável, pudessem contribuir para um maior risco de oclusão trombótica dos *stents*. Por outro lado, não existia evidência que os benefícios comprovados na redução da reestenose intra-*stent* fossem transponíveis para estes doentes, pois foram excluídos dos ensaios clínicos iniciais.

Objetivos: Avaliar a segurança e os resultados clínicos a longo prazo da utilização de *stents* revestidos com fármaco em angioplastia primária.

Métodos: Estudaram-se retrospectivamente os primeiros 100 doentes, consecutivos e não seleccionados, admitidos por EAM e sujeitos a angioplastia primária com colocação de *stents* revestidos com fármaco na lesão alvo. Avaliou-se o sucesso e a segurança do procedimento, a evolução clínica intra-hospitalar e a ocorrência de feitos adversos *major* (MACE) no primeiro ano após enfarte.

Resultados principais: A média das idades foi de 58,2 anos ($\pm 11,5$ anos), e 78 doentes eram do sexo masculino. O sucesso da angioplastia primária foi de 99%. Sessenta e sete doentes receberam *stents* revestidos com sirolimus, 19 com paclitaxel e 16 com dexametasona. A mortalidade intra-hospitalar foi 3%. O sucesso do seguimento a um ano foi igual a 98%. Durante esse período de tempo a ocorrência de revascularização do vaso alvo foi igual a 1%,

ABSTRACT

Drug-eluting stents in primary angioplasty long-term clinical outcomes

Introduction: The use of drug-eluting stents in the context of mechanical reperfusion following ST-segment elevation myocardial infarction (MI) was initially viewed with concern. The main fear was that the drugs' action in unstable lesions could increase the risk of thrombotic stent occlusion. Furthermore, there was no evidence that the proven benefit of reduced in-stent restenosis could be extended to such patients, since they were excluded from the initial clinical trials.

Objectives: To assess the safety and long-term clinical outcomes of the use of drug-eluting stents in primary angioplasty.

Methods: The first 100 consecutive and non-selected patients admitted for MI and treated by primary angioplasty with drug-eluting stent implantation in the target lesion were analyzed retrospectively. The efficacy and safety of the procedure, in-hospital clinical evolution and the occurrence of major adverse cardiac events in the first year were assessed.

Results: Patients' mean age was 58.2 ± 11.5 years, and 78 were male. The success rate of primary angioplasty was 99%. Stents coated with sirolimus were used in 67 patients, paclitaxel in 19 and dexamethasone in 16. In-hospital mortality was 3%. The follow-up rate at 12 months was 98%. During this period, the rate of target vessel revascularization was 1% (with no patient requiring target lesion revascularization), MI 2%, and overall mortality 3.9%. Fourteen patients had clinical indication for repeat coronary angiography, which showed

nenhum doente necessitou de revascularização da lesão alvo, a ocorrência de enfarte agudo do miocárdio foi de 2% e a mortalidade total foi igual a 3,9%. Em 14 doentes houve indicação clínica para repetição da coronariografia, sendo que nenhum apresentou reestenose significativa intra-stent. Um evento foi considerado como trombose aguda de stent. A incidência de eventos adversos major foi igual a 5,9%.

Conclusão: nos doentes com EAM sujeitos a revascularização mecânica primária a utilização de stents revestidos com fármaco é segura, associando-se a reduzidas incidências de efeitos adversos major, de trombose e de reestenose clínica do stent após um ano. elevação do segmento ST (EAM) foi inicialmente encarada com receio. Temia-se sobretudo que as propriedades destes fármacos, inseridas no contexto de uma lesão instável, pudessem contribuir para um maior risco de oclusão trombótica dos stents. Por outro lado, não existia evidência que os benefícios comprovados na redução da reestenose intra-stent fossem transponíveis para estes doentes, pois foram excluídos dos ensaios clínicos iniciais.

Palavras-Chave

Enfarte agudo do miocárdio;
Angioplastia primária; Stents revestidos

no significant in-stent restenosis. One event was considered to be due to acute stent thrombosis. The incidence of major adverse events was 5.9%.

Conclusion: The use of drug-eluting stents in MI patients undergoing primary mechanical revascularization is safe and is associated with a reduced incidence of major adverse events, thrombosis and clinical restenosis at one year.

Key words

Acute myocardial infarction; Primary angioplasty; Drug-eluting stents

INTRODUÇÃO

A introdução dos stents revestidos com fármaco constituiu uma revolução no âmbito da cardiologia de intervenção. A sua utilização na nossa prática clínica cedo transbordou para subgrupos de doentes não avaliados nos primeiros estudos aleatorizados. Um desses principais grupos é constituído pelos doentes com Enfarte Agudo do Miocárdio tratados com angioplastia primária.

A história da medicina não é pobre em exemplos de terapêuticas revolucionárias que revelaram posteriormente as mais diversas limitações. É pois fundamental avaliar a eficácia e a segurança das novas armas terapêuticas, não

INTRODUCTION

The development of drug-eluting stents has revolutionized interventional cardiology. Their use was soon extended in clinical practice to patient subgroups that were not assessed in the first randomized studies, notably patients with myocardial infarction (MI) treated by primary angioplasty.

The history of medicine is full of examples of revolutionary treatments that were subsequently revealed to have various limitations. It is therefore essential to evaluate the efficacy and safety of new therapeutic techniques, not only through clinical trials but also by analyzing the results of their use in real life.

só através de ensaios clínicos mas também pela análise dos resultados da sua utilização na vida real.

A parca e controversa evidência existente em relação à colocação de *stents* revestidos no contexto de angioplastia primária torna essencial a avaliação dos resultados da nossa experiência inicial, a curto e a longo prazo, de forma a constatar a sua eficácia e segurança.

OBJECTIVOS

Este trabalho pretende avaliar a segurança e eficácia da utilização de *stents* revestidos com fármaco no contexto de angioplastia primária.

POPULAÇÃO E MÉTODOS

Durante o período de 1 de Julho de 2003 a 15 de Novembro de 2004 foram realizadas 218 angioplastias primárias na nossa instituição. Em 100 (46%) doentes foram utilizados *stents* revestidos com fármaco no tratamento percutâneo da lesão alvo, sendo estes os primeiros doentes em que tal aconteceu.

Efectuou-se a análise retrospectiva dos processos e registos do internamento. O seguimento da evolução clínica foi realizado através dos processos de consulta e por contacto telefónico ao 6 meses e aos 12 meses após o evento.

O diagnóstico de EAM foi efectuado nos doentes com cenário clínico compatível, quando apresentavam elevação do segmento ST > 1 mm (em pelo menos duas derivações contíguas) ou bloqueio completo do ramo esquerdo (de novo ou presumido como de novo) e em que ocorria elevação da troponina T (> 0,1 ng/ml).

A realização da coronariografia de emergência foi segundo a técnica de Judkins. A colocação de *stents* e a utilização de inibidores das glicoproteínas IIb/IIIa estavam disponíveis para todos os doentes, e foram utilizados por decisão do operador. A opção por *stents* revestidos foi orientada por critérios previamente estabelecidos pelo conjunto dos cardiologistas de intervenção do serviço, havendo preferência pela sua utilização em doentes diabéticos, doentes com reestenose de stent, ou localização da lesão na artéria descendente anterior ou tronco comum.

The evidence on the use of drug-eluting stents in primary angioplasty is sparse and conflicting, and we therefore wished to assess the short- and long-term results of our initial experience in order to evaluate their efficacy and safety.

OBJECTIVES

The aim of this study was to assess the safety and efficacy of drug-eluting stents in primary angioplasty.

METHODS

Two hundred and eighteen primary angioplasties were performed in our institution between July 1 2003 and November 15 2004. Drug-eluting stents were implanted in 100 (46%) of these patients during percutaneous treatment of the target lesion; they were the first patients to be treated by this technique in our hospital.

Clinical and hospital records were analyzed retrospectively. Clinical evolution was assessed through outpatient records and by telephone at six and twelve months after the event.

A diagnosis of MI was made in patients with a compatible clinical setting if they presented ST-segment elevation of >1 mm in at least two adjacent leads or left bundle branch block (de novo or presumed to be so), together with elevated troponin T (>0.1 ng/ml).

The Judkins technique was used for emergent coronary angiography. Stenting and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors were available for all patients and were used at the operator's discretion. The decision to employ drug-eluting stents was based on criteria previously established by the department's team of interventional cardiologists, with preference being given to patients with diabetes, stent restenosis, or a lesion in the anterior descending or left main coronary artery.

Angioplasty was considered successful if TIMI 3 coronary flow was obtained after stenting and residual stenosis was $\leq 30\%$ of the vessel diameter.

Recurrence of ischemia was defined as chest pain or discomfort of probable ischemic origin, with or without electrocardiographic alterations; reinfarction was classified according to the TIMI criteria; and recatheterization was defined as

A angioplastia foi considerada como bem sucedida quando após colocação do *stent* era obtido fluxo coronário TIMI 3 e a estenose residual era igual ou inferior a 30% do diâmetro do vaso.

A recorrência de isquemia foi definida como o aparecimento de dor ou desconforto torácico, considerado como provável isquemia, com ou sem alterações electrocardiográficas. A ocorrência de reenfarte foi considerada segundo os critérios do grupo TIMI. Recateterização urgente foi considerada quando a repetição do procedimento foi motivada por recorrência de angor ou instabilidade hemodinâmica durante o internamento. A evolução clínica com internamento de duração não prolongada (<10 dias) e sem complicações ou intercorrências com significado clínico, foi considerada como não complicada.

A todos os doentes foi prescrita antiagregação dupla com ácido acetilsalicílico (mínimo de 100 mg/dia) e clopidogrel (75 mg/dia após dose de carga de 300 ou 600 mg), com uma duração mínima de 3 meses nos *stents* revestidos com sirolimus ou dexametasona e de 4 meses nos *stents* revestidos com paclitaxel.

Foram considerados como MACE a ocorrência de morte; enfarte agudo do miocárdio não fatal (sintomas e/ou alterações electrocardiográficas associada a elevação diagnóstica das troponinas), revascularização da lesão alvo (qualquer intervenção percutânea ou cirúrgica motivada por lesão significativa intra-*stent* ou a menos de 5 mm de distância das suas extremidades). A intervenção em lesões localizadas para além destes limites foi definida como revascularização do vaso alvo.

Foi avaliada a realização de novo cateterismo cardíaco por qualquer indicação assim como a reestenose binária (estenose superior a 50 % localizada no *stent* ou a menos de 5 mm das suas extremidades).

Foi avaliada a incidência de trombose dos *stents*. Esta foi definida como qualquer oclusão trombótica documentada após colocação bem sucedida ou a ocorrência de morte súbita em que não foi possível excluir a trombose do *stent* como causa.

As variáveis discretas são apresentadas como contagem e percentagem do total.

As variáveis contínuas são expressas como média e desvio-padrão. A curva de sobrevivência

urgente quando performed due to recurrent angina or hemodynamic instability during hospitalization. Uneventful clinical evolution was defined as hospital stay of less than 10 days with no clinically significant complications.

All patients were prescribed double antiplatelet therapy with aspirin (minimum 100 mg/day) and clopidogrel (75 mg/day following a loading dose of 300 or 600 mg), for at least three months in the case of stents coated with sirolimus or dexamethasone and four months for those coated with paclitaxel.

Major adverse cardiac events (MACE) were defined as death, nonfatal MI (symptoms and/or electrocardiographic alterations together with diagnostic troponin elevation), target lesion revascularization (any percutaneous or surgical intervention prompted by significant lesion inside the stent plus 5 mm beyond each end). Intervention in lesions located beyond this limit was defined as target vessel revascularization.

Repeat cardiac catheterization for any indication and binary restenosis (over 50% stenosis inside the stent plus 5 mm beyond each end) were assessed.

The incidence of stent thrombosis was also determined, being defined as any documented thrombotic occlusion following successful stenting or the occurrence of sudden death in which stent thrombosis could not be excluded as the cause.

Discrete variables are presented as absolute numbers and percentages of the total, and continuous variables as means and standard deviations. Survival and MACE-free survival curves were constructed following the Kaplan-Meier method. The statistical analysis was performed using SPSS version 12.

RESULTS

Patients' mean age was 58.2±11.5 years (30-84), with five aged 75 or over, and most were male. Baseline clinical characteristics are shown in *Table 1*.

The mean time between onset of pain and angioplasty was 5.6±4 hours. Stents coated with sirolimus were used in 67 patients, paclitaxel in 19 and dexamethasone in 16. Bare metal stents were also used in six patients but none in the target vessel. Abciximab was used as adjuvant

e a curva de sobrevivência sem eventos adversos *major* foram elaboradas segundo a metodologia de Kaplan-Meier. A análise estatística foi realizada com o programa SPSS v12.

RESULTADOS

A média das idades foi de 58,2 anos (30-84, \pm 11,5 anos), tendo 5 doentes a idade de 75 anos. A maioria era do sexo masculino. As restantes características clínicas de base estão apresentadas na *Tabela 1*.

O tempo entre o início da dor e a angioplastia foi em média de 5,6 horas (\pm 4 horas). Sessenta e sete doentes receberam *stents* revestidos com sirolimus, 19 com paclitaxel e 16 com dexametasona. Em 6 doentes também foram colocados *stents* não revestidos, mas nenhum no vaso alvo. Utilizou-se abciximab como terapêutica adjuvante em 93 doentes. Antes da intervenção 72 doentes apresentavam fluxo TIMI 0 ou 1, e após esta obteve-se fluxo TIMI 3 em 98 doentes. O procedimento foi considerado bem sucedido em 99 doentes, e em apenas um ocorreu uma complicação *major* (dissecção seguida de fibrilhação ventricular). As restantes características angiográficas e as características da angioplastia estão apresentadas na *Tabela 2*.

Nenhum doente teve recorrência de isquémia, reenfarte ou necessitou de recateterização urgente durante o internamento. Em 93 doentes a

therapy in 93 patients. Before the intervention 72 patients presented TIMI 0 or 1 flow, and TIMI 3 flow was obtained in 98 patients following the procedure. The intervention was considered successful in 99 patients, and there was only one major complication (dissection followed by ventricular fibrillation). Angiographic findings and characteristics of the angioplasty are given in *Table II*.

No patient had recurrent ischemia or reinfarction or needed urgent recatheterization during hospitalization. Evolution was considered uneventful in 93 patients. One patient had nonfatal hemorrhagic complications and another had an episode of nonfatal ventricular fibrillation on the first day. Three patients died during hospitalization, two from cardiogenic shock and one from left ventricular free wall rupture.

The follow-up rate at 12 months was 98%, both patients lost to follow-up being tourists. The results for mortality, MACE and the other adverse events assessed are presented in Table III. Fourteen patients had clinical indication for recatheterization and coronary angiography due to: stable angina⁽⁴⁾, evidence of ischemia on diagnostic exam⁽⁵⁾, myocardial infarction⁽²⁾, elective percutaneous coronary intervention⁽²⁾, and preoperative assessment prior to vascular surgery⁽¹⁾. None of the patients undergoing recatheterization presented significant restenosis of the drug-eluting stents or associated thrombosis. One patient suffered sudden death

Tabela I

Clínicas de base da população estudada.

Table I

Baseline clinical characteristics of the study population

Características Clínicas	Clinical characteristics	n (%)
Sexo Masculino	Male	78
Idosos (\geq 75 anos)	Elderly (\geq 75 years)	5
Hipertensão arterial	Hypertension	64
Diabetes Mellitus	Diabetes	25
Dislipidemia	Dyslipidemia	49
Tabagismo	Smoking	44
EAM prévio	Previous MI	3
ICP prévia	Previous PCI	3
Cirurgia de revascularização prévia	Previous surgical revascularization	1
EAM anterior	Anterior MI	61
EAM inferior	Inferior MI	36
Classe Killip \geq 2	Killip class \geq 2	8
CK máximo (média)	Maximum CK (mean)	2270 \pm 235
Creatinina \geq 1,2 mg/dl	Creatinine \geq 1.2 mg/dl	15

Enfarte agudo do miocárdio (EAM).
Intervenção coronária percutânea (ICP).
MI: Myocardial infarction; PCI:
Percutaneous coronary intervention

Tabela II

Características angiográficas e da intervenção coronária percutânea.

Table II

Angiographic and percutaneous coronary intervention characteristics

Características Angiográficas / ICP	Angiographic/PCI characteristics	n (%)
Localização da Lesão Alvo	<i>Location of target lesion</i>	
Tronco comum	<i>Left main</i>	1
Descendente Anterior	<i>Anterior descending</i>	65
Descendente anterior proximal	<i>Proximal anterior descending</i>	39
Circunflexa	<i>Circumflex</i>	8
Coronária direita	<i>Right coronary</i>	26
Doença multivaso	<i>Multivessel disease</i>	26
Lesão curta	<i>Short lesion</i>	15
Lesão média	<i>Medium lesion</i>	41
Lesão longa	<i>Long lesion</i>	44
Classificação da lesão culpada (‡)	<i>Classification of culprit lesion (‡)</i>	
Tipo A	<i>Type A</i>	5
Tipo B1	<i>Type B1</i>	21
Tipo B2	<i>Type B2</i>	43
Tipo C	<i>Type C</i>	31
Bifurcação	<i>Bifurcation lesion</i>	3
Fluxo TIMI inicial = 0/1	<i>Initial TIMI flow = 0/1</i>	72
Fluxo TIMI final = 3	<i>Final TIMI flow = 3</i>	98
Comprimento médio dos stents (mm)	<i>Mean stent length (mm)</i>	20±6,3
Diâmetro médio dos stents (mm)	<i>Mean stent diameter (mm)</i>	2.95±0.35
Stents Revestidos / Lesão responsável	<i>Drug-eluting stent / culprit lesion</i>	1.05
Stents / Doente	<i>Stents / patient</i>	1.24
Stent directo	<i>Direct stenting</i>	32
Revascularização completa	<i>Complete revascularization</i>	65
Complicações Major	<i>Major complications</i>	1
Sucesso da ICP	<i>Successful PCI</i>	99

Intervenção coronária percutânea (ICP). Fluxo Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), Circulation 72:817,1989. (‡) Sistema de classificação de lesões da American Heart Association e do American College of Cardiology modificado por Ellis, Circulation 82:1193, 1990.
PCI: Percutaneous coronary intervention; TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction; (‡) Circulation 72:817,1989. Lesion classification scheme of the American Heart Association and American College of Cardiology, modified by Ellis, Circulation 82:1193, 1990.

Tabela III

Eventos clínicos após um ano de seguimento

Table III

Clinical events at one-year follow-up

Eventos	Events	Nº (%)
Recateterização	<i>Recatheterization</i>	14 (13,7)
Revascularização vaso alvo	<i>Target vessel revascularization</i>	1 (1)
Revascularização lesão Alvo	<i>Target lesion revascularization</i>	0 (0)
Enfarte agudo do miocárdio	<i>Myocardial infarction</i>	2 (2)
Morte	<i>Death</i>	4 (3,9)
MACE	<i>MACE</i>	6 (5,9)

MACE: Major adverse cardiac events

evolução foi considerada não complicada. Um doente teve uma complicação hemorrágica não fatal e um doente teve um episódio de fibrilhação ventricular não fatal no primeiro dia. Três doentes morreram durante o internamento, dois em choque cardiogénico e um com ruptura na parede livre do ventrículo esquerdo.

O sucesso do seguimento aos 12 meses foi de 98%. Os doentes perdidos eram ambos turistas. Os resultados da mortalidade, da ocorrência de MACE e dos restantes eventos adversos avaliados estão apresentados na *Tabela 3*. Em 14 doentes houve indicação clínica para recateterização e angiografia coronária por: angor estável (4 doentes); evidência de isquémia em exame complementar (5 doentes); enfarte agudo do miocárdio (2 doentes), intervenção coronária percutânea electiva (2 doentes), avaliação pré-operatória da cirurgia vascular (1 doente). Nenhum dos doentes que recateterizados apresentou reestenose significativa dos *stents* revestidos ou trombose associada aos mesmos. Um doente faleceu de morte súbita oito dias após a alta. Este evento é considerado como trombose de *stent* pela definição adoptada, desta forma sua ocorrência foi de 1%.

As curvas de sobrevivência e de sobrevivência sem MACE após um ano estão apresentadas na *Figura 1* e na *Figura 2* respectivamente.

DISCUSSÃO

A angioplastia primária é hoje considerada como a melhor estratégia de revascularização no EAM, com benefícios a curto e longo prazo quando comparados com a trombólise^(1,2).

Os resultados clínicos da colocação de *stents* na lesão alvo revelaram-se superiores aos da simples angioplastia de balão. Dois importantes ensaios clínicos evidenciaram os benefícios clínicos dos *stents* no contexto do tratamento do EAM, o estudo Stent-PAMI⁽³⁾ com 900 doentes e o estudo CADILLAC⁽⁴⁾ com 2082. Em ambos, o grupo que recebeu *stents* teve uma menor mortalidade e uma menor ocorrência de reenfarte, tendo estes doentes também necessitado menos de revascularização do vaso alvo a um mês e a seis meses do evento.

Mas se os *stents* reduziram a reoclusão e a reestenose actuando no recolhimento elástico e

eight days after discharge. This event was considered to have been due to stent thrombosis according to the definition adopted, thus giving an incidence of 1%.

One-year survival and MACE-free survival curves are presented in *Figures 1 and 2* respectively.

DISCUSSION

Primary angioplasty is now considered the best revascularization strategy in MI, with short- and long-term advantages over thrombolysis^(1,2).

Clinical outcomes of stent implantation in target lesions have been shown to be superior to those obtained by simple balloon angioplasty. Two large clinical trials demonstrated the clinical benefits of stenting for the treatment of MI: Stent-PAMI⁽³⁾ with 900 patients and CADILLAC⁽⁴⁾ with 2082. In both studies, the group treated with stents had lower mortality and reinfarction, as well as less need for target vessel revascularization at one month and six months after the event.

However, while stents reduced reocclusion and restenosis through elastic recoil and remodeling of the vessel, the problem of neointimal proliferation remained. Around 6% of the patients who received stents in the CADILLAC trial had reocclusion of the infarct-related artery and 22% had in-stent restenosis⁽⁴⁾, the latter percentage being the same as that reported by Antoniucci et al. in a non-selected real-life population⁽⁵⁾. In-stent restenosis is thus the main limitation of this percutaneous coronary revascularization technique.

Neointimal proliferation arises from repair processes in the arterial wall following the damage caused by dilatation during angioplasty⁽⁶⁾. In-stent restenosis is the result of this attempt at repair, which consists mainly in an inflammatory response that includes the release of cytokines and growth factors, together with the migration and proliferation of inflammatory and smooth muscle cells.

Coating stents with anti-inflammatory and/or antiproliferative drugs has so far been the best way to combat neointimal hyperplasia and thus reduce in-stent restenosis. Various drug-eluting stents are currently in clinical use. After initial randomized trials demonstrated a marked reduction

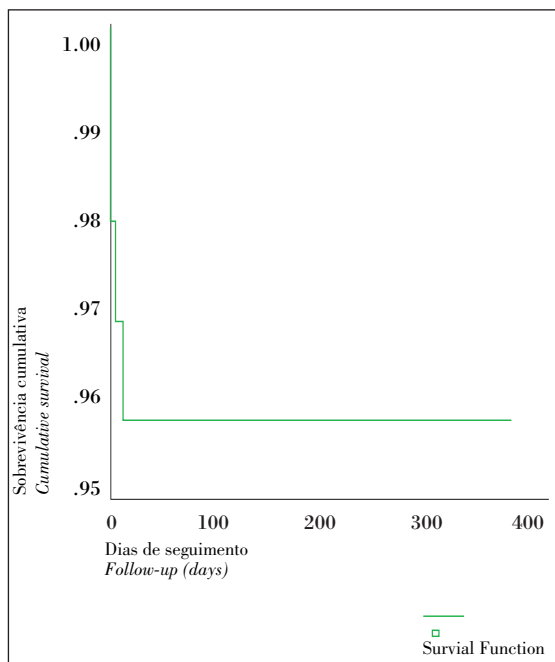


Fig. 1 Curva de sobrevivência (Kaplan-Meier).
Fig. 1 Survival curve (Kaplan-Meier)

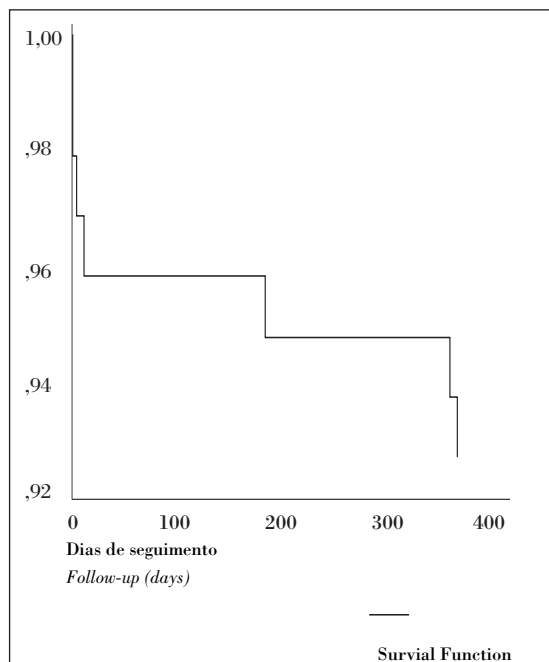


Fig. 2 Curva de sobrevivência sem MACE. (Kaplan-Meier).
Fig. 2 MACE-free survival curve (Kaplan-Meier).

na remodelação do vaso, manteve-se o problema da proliferação da neointíma. Cerca de 6% dos doentes que receberam *stents* no ensaio CADILLAC teve reoclusão da artéria relacionada com o enfarte e cerca de 22% teve reestenose intra-*stent*⁽⁴⁾, sendo esta última percentagem igual à apresentada por Antoniucci et al. numa população não seleccionada da vida real⁽⁵⁾. A reestenose intra-*stent* é desta forma a mais importante limitação actual da terapêutica de revascularização coronária percutânea.

A proliferação da neointíma caracteriza-se por ser o resultado de um processo de reparação da parede arterial, após esta ter sido lesionada com a dilatação efectuada durante a angioplastia⁽⁶⁾. Desta forma a reestenose intra-*stent* é a consequência desta tentativa de reparação, que é sobretudo uma resposta inflamatória da resposta inflamatória, para a qual contribuem a libertação de citocinas e de factores de crescimento, assim como a migração e proliferação de células inflamatórias e células musculares lisas.

O revestimento dos *stents* com fármacos com propriedades anti-inflamatórias e/ou anti-proliferativas foi até agora a melhor forma de tentar contrariar a hiperplasia da neointíma e assim reduzir a reestenose intra-*stent*. Actualmente estão em utilização na prática clínica *stents* revestidos com vários tipos de

in restenosis in selected populations^(7, 8, 9), drug-eluting *stents* have been increasingly employed in recent years, their use now extending to patient subgroups for which evidence on safety and efficacy is still sparse.

The use of drug-eluting *stents* in the context of mechanical reperfusion following MI was initially viewed with concern. The main fear was that the drugs' action could have harmful short- or long-term effects in unstable lesions that had not been evaluated. Basic research had demonstrated that sirolimus enhances human platelet activation and aggregation⁽¹⁰⁾, alters endothelial cell function⁽¹¹⁾ and delays repair and re-endothelialization of vessels^(12, 13). It has also been shown that drug-eluting *stents* are associated with aneurysms and inflammatory responses in the vessel wall, interpreted as a hypersensitive reaction to the polymer⁽¹⁴⁾. These effects may result in a higher risk of thrombosis with such *stents*, compromising their safety, or a smaller reduction in the incidence of restenosis, compromising their efficacy, particularly when used in high-risk postinfarction patients who already have inflammation at the target lesion. There is as yet no unequivocal evidence that the proven benefit of reduced in-*stent* stenosis can be extended to such patients, since they were excluded from the initial randomized clinical trials.

fármacos. Após os estudos randomizados iniciais terem revelado uma marcada redução na incidência de reestenose em populações seleccionadas^(7,8,9) a sua utilização tem crescido de forma marcada nos últimos anos expandindo-se para subgrupos de doentes para os quais a evidência da segurança e eficácia ainda é escassa.

A utilização de *stents* revestidos no contexto de perfusão mecânica do EAM foi inicialmente encarada com receio. Temia-se sobretudo que as propriedades destes fármacos inseridas no contexto de uma lesão instável pudessem ter efeitos ainda não avaliados e deletérios a curto ou a longo prazo. Em estudos de ciência básica foi demonstrado que o sirolimus estimula a activação e a agregação das plaquetas humanas⁽¹⁰⁾, altera a função das células endoteliais⁽¹¹⁾ e atrasa o processo de reparação e de reendotelização do vaso^(12,13). Está também demonstrado que os *stents* revestidos se associam à presença de aneurismas e de reacção inflamatória da parede do vaso, interpretada como reacção de hipersensibilidade ao polímero⁽¹⁴⁾. Estes efeitos podiam estar na origem de um maior risco de trombose do *stent*, comprometendo a sua segurança, ou de uma menor redução da incidência de reestenose, comprometendo a sua eficácia, em particular quando utilizados neste grupo de maior risco que é o dos doentes com EAM, possuidores à partida de um processo inflamatório localizado na lesão alvo. De facto, não existe ainda evidência inequívoca que os benefícios comprovados na redução da reestenose intra-*stent* sejam transponíveis para estes doentes, pois estes foram excluídos dos ensaios clínicos randomizados iniciais.

Saia et al. apresentou o primeiro estudo, sobre a utilização de *stents* revestidos no contexto de EAM⁽¹⁵⁾. Na sua população de 86 doentes incluídos no registo RESEARCH⁽¹⁶⁾ que receberam *stents* revestidos com sirolimus no contexto de angioplastia primária ou de recurso não houve ocorrência de trombose aguda ou sub-aguda de *stent* nem se verificou reestenose angiográfica aos seis meses de seguimento. Já antes o mesmo grupo tinha demonstrado em doentes com síndromes coronárias agudas que os resultados aos 30 dias da utilização de *stents* com sirolimus eram semelhantes aos da implantação de *stents* não revestidos⁽¹⁶⁾, contudo apenas 10% desta população tinham o diagnóstico de EAM

Saia et al. published the first study on the use of drug-eluting stents in myocardial infarction⁽¹⁵⁾. Among the 86 patients included on the RESEARCH registry⁽¹⁶⁾ who underwent sirolimus-eluting stent implantation during primary or rescue angioplasty, there was no occurrence of acute or sub-acute stent thrombosis or angiographic restenosis at six-month follow-up. The same group had previously demonstrated that the 30-day outcome in patients with acute coronary syndromes implanted with sirolimus-eluting stents was similar to those treated with bare metal stents⁽¹⁶⁾, although only 10% of the latter population had a diagnosis of ST-segment elevation MI.

Weber et al. studied 50 MI patients treated with drug-eluting stents and compared them with a control group who received bare metal stents⁽¹⁷⁾. Significant differences in binary restenosis and need for target vessel revascularization were revealed at six months, with the group treated with DES showing better results. No stent thrombosis was observed in either group.

In an interesting randomized clinical trial, STRATEGY⁽¹⁸⁾, drug-eluting stents produced better results than bare metal stents. In this study, 87 MI patients receiving tirofiban and sirolimus-eluting stents were compared with a similar group treated with bare metal stents and abciximab. The combined primary endpoint of death, reinfarction, stroke or binary restenosis at eight months occurred in 19% of the patients treated with drug-eluting stents and tirofiban and in 50% of the controls ($p<0.05$). Binary restenosis occurred in 9% of those with drug-eluting stents.

The results of two recent clinical trials, as yet unpublished, have also contributed to the debate on the real benefit of drug-eluting stents in the acute phase of MI. In the TYPHOON trial⁽¹⁹⁾, 712 patients undergoing primary angioplasty were randomized to receive sirolimus-eluting or bare metal stents. At one-year follow-up, the group treated with drug-eluting stents presented a significantly lower incidence of MACE (5.9% vs. 14.6%, $p<0.001$) and of target vessel revascularization (5.6% vs. 13.4%, $p<0.001$). However, such differences were not found in the PASSION trial⁽²⁰⁾, in which paclitaxel-eluting stents were used in MI, with no significant reduction in the occurrence of MACE (8.7% vs. 12.6%, $p<0.12$) or target vessel revascularization (6.2% vs. 7.4%, $p<0.23$) compared to conventional

com elevação do segmento ST.

Weber et al. estudaram 50 doentes com EAM tratados com implantação de *stents* revestidos, os quais foram comparados com um grupo controlo que recebeu *stents* não revestidos⁽¹⁷⁾. Os resultados aos seis meses revelaram diferenças significativas em relação à reestenose binária e a necessidade de revascularização do vaso alvo, com o grupo tratado com *stent* revestido a comportar-se melhor. Em nenhum dos grupos ocorreu trombose de *stent*.

Também num curioso ensaio clínico randomizado, o STRATEGY⁽¹⁸⁾, os *stents* revestidos tiveram melhores resultados que os *stents* sem fármaco. Neste estudo 87 doentes com EAM receberam *stents* revestidos com sirolimus e tirofiban e foram comparados com um grupo semelhante tratado com *stents* não revestidos e abciximab. O “endpoint” primário composto por morte, reenfarte, acidente cerebrovascular ou reestenose binária aos 8 meses, ocorreu em 19% dos doentes tratados com *stents* revestidos e tirofiban e em 50% nos restantes ($p < 0,05$). A reestenose binária ocorreu em 9% dos doentes com *stents* revestidos.

Mais recentemente foram apresentados dois ensaios clínicos, ainda não publicados, mas cujo os resultados contribuem também para a controvérsia sobre o verdadeiro benefício dos *stents* revestidos na terapêutica da fase aguda do EAM. No estudo TYPHOON⁽¹⁹⁾ 712 doentes sujeitos a angioplastia primária foram aleatorizados para receber *stents* revestidos com sirolimus ou *stents* não revestidos. Ao fim de um ano de seguimento o grupo tratado com *stents* revestidos apresentou uma significativa menor ocorrência de MACE (5,9% vs 14,6%, $p < 0,001$) e de revascularização do vaso alvo (5,6% vs 13,4%, $p < 0,001$). Tais diferenças não foram encontradas no estudo PASSION⁽²⁰⁾ onde foram utilizados *stents* revestidos com paclitaxel no tratamento do EAM, sem que a sua utilização se traduzisse numa redução significativa na ocorrência de MACE (8,7% versus 12,6%, $p < 0,12$) ou na revascularização do vaso alvo (6,2% versus 7,4%, $p < 0,23$) quando comparados com o uso de *stents* convencionais. As disparidades dos resultados dos dois ensaios podem reflectir sobretudo diferenças na metodologia, mas esta é uma discussão que ainda está no início. Também muito importante é o facto dos resultados de ambos estudos apontarem para a

stents. The conflicting results of these two trials may reflect mainly differences in methodology, but the debate has only just begun. It is, however, noteworthy that the results of both studies indicate that the use of drug-eluting stents in this context is safe, with no differences in the incidence of stent thrombosis or mortality at one year.

Our study was on a selected population that would potentially benefit most from drug-eluting stent implantation. Our institution has tried to optimize the cost-benefit ratio of employing such stents in order to take account of the actual resources of the department. Our population was also different in that stents coated with the three types of drugs available at the time (sirolimus, paclitaxel and dexamethasone) were used, most patients receiving sirolimus-eluting stents, the most thoroughly studied drug to date.

In some patients the repair response that causes neointimal hyperplasia may be only delayed by the drug coating. Thus, clinical assessment at one year would appear to have greater significance than the medium-term evaluation performed in some of the above studies. Since our investigation was not an angiographic study, our results reflect the true significance of events in clinical practice. Not all angiographic restenosis will reach clinical significance or require revascularization, and it has been demonstrated that angiographic rather than clinical assessment tends to lead to a greater perceived need for revascularization⁽²¹⁾.

Despite the differences in our study population, the results with regard to the safety and efficacy of drug-eluting stents in primary angioplasty are comparable and may help to allay the fears mentioned above. The occurrence of only one event associated with possible stent thrombosis, the absence of in-stent clinical restenosis and the low incidence of MACE at one-year follow-up indicate that in our population of patients treated by primary angioplasty, drug-eluting stents were not only effective but safe. Nevertheless, further large-scale randomized trials are required to establish clearly and conclusively the role of drug-eluting stents in primary revascularization of patients with MI.

segurança da utilização dos *stents* revestidos neste contexto, não apresentando diferenças na ocorrência de trombose de *stent* ou na mortalidade ao fim de um ano.

O nosso estudo incide sobre uma população seleccionada para ser aquela que potencialmente poderá beneficiar mais com a implantação de *stents* revestidos. A nossa instituição tentou otimizar a relação custo benefício da utilização destes *stents* de forma a esta se adaptar às reais capacidades do serviço. A nossa população também se distingue por ter recebido *stents* revestidos com os três tipos de fármacos disponíveis nessa altura (sirolimus, paclitaxel e dexametasona), tendo sido utilizados na maioria *stents* revestidos com sirolimus, que é o fármaco mais estudado até à data.

Em alguns doentes a resposta reparadora responsável pela hiperplasia da neointíma poderá estar apenas atrasada com a acção do fármaco que revestem o *stent*. Desta forma a avaliação clínica após um ano assemelha-se de maior significado que a avaliação a médio prazo seguida por alguns dos trabalhos já apresentados. Não sendo o nosso trabalho um estudo angiográfico, os nossos resultados traduzem as ocorrências com verdadeiro significado na prática clínica. Nem todas as reestenoses angiográficas alcançariam significado clínico nem careceriam de revascularização, estando demonstrado que a avaliação de resultados angiográficos antes dos clínicos conduz a uma maior necessidade de revascularização⁽²¹⁾.

Apesar das diferenças da população por nós estudada os resultados que traduzem a segurança e eficácia da utilização de *stents* revestidos em angioplastia primária são sobreponíveis e contribuem para o afastamento dos eventuais receios referidos. A ocorrência de apenas um evento associado a eventual trombose de *stent*, a inexistência de reestenose clínica intra-*stent* e a baixa incidência de MACE após um ano de seguimento asseguram que também na nossa população de doentes tratados com angioplastia primária os *stents* revestidos com fármaco não são apenas eficazes como igualmente seguros. No entanto faltam ainda mais estudos aleatorizados de larga escala necessários para estabelecer de forma clara e definitiva o papel dos *stents* revestidos na revascularização primária dos doentes com EAM.

CONCLUSION

The use of drug-eluting stents in primary angioplasty is associated with a low incidence of stent thrombosis and major adverse cardiac events at one-year follow-up. They are effective and safe for use in primary revascularization of patients with ST-segment elevation myocardial infarction.

CONCLUSÃO

A utilização de *stents* revestidos com fármaco no contexto de angioplastia primária associa-se a uma reduzida ocorrência de trombose de *stent* e de eventos adversos *major* após um ano de seguimento. Os *stents* revestidos mantêm a sua eficácia e são seguros quando utilizados no revascularização primária dos doentes com EAM com elevação do segmento ST.

Pedidos de separatas para:

Address for reprints:

ANTÓNIO FIARRESGA

Serviço de Cardiologia

Hospital de Santa Marta

1169-024 LISBOA

a.fiarresga@netcabo.pt

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

- 1 - Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver WD, Granger C, Simes RJ, for the PCAT Collaborators. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow-up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J* 2003; 145: 47-47.
- 2 - Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341: 1413-1419.
- 3 - Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1949-1956.
- 4 - Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al, for the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 346: 957-966.
- 5 - Antoniucci D, Valenti R, Moschi G, et al. Primary stenting in non selected patients with acute myocardial infarction: the Multilink Duet in Acute Myocardial Infarction (MIAMI) trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 51: 273-279.
- 6 - Kornowski R, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Wu H, Leon MB. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (1): 224-230.
- 7 - Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; 103: 192-195.
- 8 - Morice M-C, Serruys PW, Bode C, et al. A randomized comparison of a sirolimus eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-1780.
- 9 - Grube E, Silber S, Hauptmann KE, et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003; 107: 38-42.
- 10 - Babinska A, Markell MS, Salifu MO, et al. Enhancement of human platelet aggregation and secretion induced by rapamycin. *Nephrol Dial Transplant*. 1998; 13: 3153-3159.
- 11 - Jeanmart H, Malo O, Carrier M, et al. Comparative study of cyclosporine and tacrolimus vs newer immunosuppressants mycophenolate mofetil and rapamycin on coronary endothelial function. *J Heart Lung Transplant*. 2002; 21: 990-998.
- 12 - Virmani R, Farb A, Kolodgie FD. Histopathologic alterations after endovascular radiation and antiproliferative stents: similarities and differences. *Herz*. 2002; 27:1-6.
- 13 - Virmani R, Kolodgie FD, Farb A, Lafont A. Drug eluting stents: are human and animals studies comparable? *Heart* 2003; 89(2): 133-138.
- 14 - Virmani R, Kolodgie FD, Farb. Drug eluting stents: are they really safe? *Am Heart J*. 2004; 2(2): 85-88
- 15 - Saia F, Lemos PA, Lee CH, et al. Sirolimus-eluting stent implantation in ST-elevation acute myocardial infarction: a clinical and angiographic study. *Circulation* 2003; 108: 1927-1929.
- 16 - Lemos PA, Lee C, Degertekin M, et al. Early outcomes after sirolimus-eluting stent implantation in patients with acute coronary syndromes. Insights from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at the Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 2093-2099.
- 17 - Weber F, Scheneider H, Schwarz C, Holzhausen C, Petzch M, Nienaber CA. Sirolimus eluting stents for percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. Lesson from a case-controlled comparison of bare metal versus drug-eluting stents in thrombus-laden lesions. *Z Kardiol*. 2004; 93(12): 938-943.
- 18 - Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P, Campo G, Ferrari F, Barbieri D, Cicchitelli G, McFadden EP, Merlini F, Ansani L, Guardigli G, Bettini A, Parrinello G, Boersma E, Ferrari R, STRATEGY investigators. Tirofiban and sirolimus-eluting stents vs abciximab and bare metal stents for acute myocardial infarction: a randomized trial. *JAMA*. 2005. 4; 293(17): 2109-2117.
- 19 - Spaulding, C. (2006, Março). Trial to Assess the use of the CYPHER stent in Acute Myocardial Infarction Treated with Balloon Angioplasty (TYPHOON). Trabalho apresentado no American College of Cardiology 55th Annual Scientific Session, Atlanta, EUA.
- 20 - Dirksen, M. (2006, Março). Paclitaxel eluting stent versus conventional stents in acute STE-myocardial infarction (PASSION) trial. Trabalho apresentado no American College of Cardiology 55th Annual Scientific Session, Atlanta, EUA.
- 21 - Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Carrozza JP, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40(12): 2082-2089.