

STENTS FARMACOLÓGICOS: ESTADO ATUAL

DRUG-ELUTING STENTS: STATE-OF-THE-ART

RESUMO

Guilherme Barreto Gameiro
Silva^{1,2}

José de Ribamar Costa Jr^{1,2}

Amanda Sousa^{1,2}

José Eduardo Sousa^{1,2}

Alexandre Abizaid^{1,2,3}

1. Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.

2. Hospital do Coração - HCOR,
São Paulo, SP, Brasil.

3. Hospital Sírio Libanês, São Paulo,
SP, Brasil.

Correspondência:

Alexandre Abizaid. Av. Dr. Dante
Pazzanese, 500, Vila Mariana,
São Paulo, SP, Brasil. CEP 04012-180.
aabizaid@uol.com.br

Recebido em 22/12/2017,
Aceito em 08/03/2018

Stents farmacológicos foram desenvolvidos para reduzir a resposta proliferativa neointimal e consequentemente a reestenose, mais frequente limitação da intervenção coronária percutânea com balão e stents não farmacológicos. O desenvolvimento destes dispositivos baseia-se no maior entendimento da biologia da reestenose, na seleção de fármacos anti-proliferativos adequados para os diversos mecanismos envolvidos nesta complicação e no uso de plataformas/polímeros adequados para entrega do fármaco. Consequentemente o desempenho destes dispositivos depende da perfeita interação de todos estes elementos. As abordagens atuais para minimizar a reestenose são revisados neste capítulo. Embora a primeira geração dos *stents* farmacológicos tenha sido focada na eficácia em reduzir a reestenose, questões relacionadas à sua segurança surgiram, comprometendo seu uso mais disseminado. As novas gerações de *stents* farmacológicos com polímeros duráveis ou bioabsorvíveis conseguiu reduzir as taxas de nova intervenção e de trombose. Embora o modelo ideal de *stent* farmacológico ainda esteja em investigação, é certo que esta tecnologia já se estabeleceu como primeira linha na intervenção coronária percutânea contemporânea.

Descritores: *Stents* farmacológicos; Polímetros; Reestenose Coronária; Trombose.

ABSTRACT

Stents farmacológicos foram desenvolvidos para reduzir a resposta proliferativa neointimal e, consequentemente, a reestenose, a mais frequente limitação da intervenção coronária percutânea com balão e stents não farmacológicos. O desenvolvimento desses dispositivos baseia-se no maior entendimento da biologia da reestenose, na seleção de fármacos antiproliferativos adequados para os diversos mecanismos envolvidos nesta complicação e no uso de plataformas/polímeros adequados para a entrega do fármaco. Consequentemente, o desempenho destes dispositivos depende da perfeita interação de todos estes elementos. As abordagens atuais para minimizar a reestenose são revisados neste capítulo. Embora a primeira geração dos *stents* farmacológicos tenha sido focada na eficácia em reduzir a reestenose, questões relacionadas à sua segurança surgiram, comprometendo seu uso mais disseminado. As novas gerações de *stents* farmacológicos, com polímeros duráveis ou bioabsorvíveis, conseguiram reduzir as taxas de nova intervenção e de trombose. Embora o modelo ideal de *stent* farmacológico ainda esteja em investigação, é certo que esta tecnologia já se estabeleceu como primeira linha na intervenção coronária percutânea contemporânea.

Keywords: *Coronary restenosis; Polymers; Drug-eluting stents; Thrombosis.*

INTRODUÇÃO

Os *stents* farmacológicos (SF) foram desenvolvidos com o objetivo de reduzir a hiperplasia neointimal e minimizar a ocorrência de reestenose, fenômenos observados na angioplastia com cateter balão e uso de *stents* metálicos não-farmacológicos (SNF).

A compreensão dos mecanismos histopatológicos da reestenose coronária sugeriu o uso de *stents* eluidores de fármacos com liberação controlada e com efeitos antiinflamatórios e antiproliferativos. Ademais, os benefícios clínicos desses *stents* estão diretamente relacionados aos seus componentes e à interação do complexo plataforma-fármaco-polímero.

EVOLUÇÃO DOS *STENTS* FARMACOLÓGICOS E *STENTS* FARMACOLÓGICOS COM POLÍMEROS DURÁVEIS

A comprovada eficácia dos SF da primeira geração, eluidores de Sirolimus (SES) ou Paclitaxel (SEP), foi observada nos estudos iniciais e confirmada em posteriores estudos randomizados. Entretanto, quanto à sua segurança houve contestação relacionada à ocorrência de trombose tardia e muito tardia desses *stents*.¹⁻³ A biocompatibilidade sub ótima de seus polímeros, a endotelização tardia e as respostas

adversas na cicatrização do vaso tratado passaram a ser descritas e incluídas nos mecanismos histopatológicos da trombose intrastent, complicação mais temida da intervenção coronária percutânea.⁴⁻⁷ Com o objetivo de minimizar respostas endoteliais inadequadas aos SF de primeira geração e superar a tecnologia dos seus antecessores, novos dispositivos foram desenvolvidos e modificações específicas foram implementadas. Os SF de nova geração incorporaram mecanismos eluidores mais eficientes, estruturas com perfis menores e polímeros mais biocompatíveis. Os polímeros, elementos centrais dos SF, são o reservatório, carreadores e controlam a liberação de fármacos antiproliferativos. Em alguns casos, os primeiros polímeros desenvolvidos para *stents* farmacológicos geravam inflamação local excessiva resultando em trombose e reestenose tardias.^{8,9} Já os polímeros biocompatíveis geram menor resposta inflamatória, utilizam novos elementos, são aplicados na superfície abluminal externa da estrutura metálica e contêm menor massa polimérica. A tendência atual é o desenvolvimento de sistemas com polímero biodegradável ou livres de polímero. Atualmente, os três *stents* mais utilizados no mundo Xience® e Promus® - eluidores de everolimus (SEE) e, Resolute - eluidor de zotarolimus (SEZ) utilizam polímero durável. Quanto à eficácia e segurança desses *stents* há evidências científicas robustas, por isso, são utilizados como "padrão-ouro" e seus benefícios são comparados aos novos dispositivos. Confrontados com outros SF com polímeros duráveis de primeira geração, os SEE e o SEZ incorporaram polímeros mais biocompatíveis e mudaram sua plataforma metálica de aço inoxidável para cromo-cobalto ou cromo-platina. Dessa forma, passaram a utilizar hastes mais finas com baixo perfil de cruzamento e sem perda significativa da força radial e radio opacidade. Tais características foram essenciais para melhorar a entrega da plataforma com menor grau de injúria endotelial, evitando o fenômeno de recolhimento elástico. Amplamente testados em vários cenários clínicos e complexidades anatômicas, os resultados desses *stents* foram sustentáveis e altamente reprodutíveis.

STENTS FARMACOLÓGICOS ELUIDORES DE EVEROLIMUS (SEE)

Nos SEE a concentração de fármaco é de 100 pg/cm² armazenado num polímero biodegradável. A base de flúor tem a espessura de 7,8 µm e é revestida por uma plataforma fina (81 µm) e flexível de cromo-cobalto. A farmacocinética dos SEE é semelhante a dos SES; liberam 80% do fármaco em 30 dias e não há fármaco detectável após 120 dias. Estudos pré-clínicos demonstraram que a cobertura das hastes metálicas dos SEE é mais rápida e a endolização funcional é mais eficaz, quando comparados aos eluidos de sirolimus, paclitaxel e zotarolimus.¹⁰

Vários estudos randomizados concluíram que os SEE são mais eficazes e seguros. No estudo SPIRIT IV foram incluídos 3.867 pacientes submetidos à angioplastia e uso de *stents* SEE ou SEP. Em ambos os grupos, guiados por isquemia durante o primeiro ano de seguimento, houve redução significativa das taxas de revascularização do vaso-alvo. As taxas de mortalidade e infarto relacionadas ao vaso tratado foram semelhantes. Os SEE reduziram as taxas de infarto e de trombose definitiva/provável de *stent*. Após três anos, os pacientes com SEE tiveram redução significativa

de mortalidade quando comparados a pacientes com SEP.¹¹ No estudo COMPARE foram incluídos 1.800 pacientes submetidos à angioplastia e uso de *stents* SEE ou SEP. Nesse estudo houve redução de eventos cardiovasculares maiores combinados (morte por todas as causas, infarto agudo do miocárdio (IAM) e revascularização do vaso-alvo), tanto em pacientes que receberam SEE (6,2%) como nos pacientes tratados com SEP (9,1%) ($p=0,02$).¹² No estudo BASKET-PROVE foram incluídos 2.314 pacientes tratados com SEE, SES ou SNF. A redução de revascularização do vaso-alvo dos grupos tratados com SEE e SES foram menores quando comparados ao grupo tratado com SNF. Contudo, após dois anos de seguimento a redução de morte, infarto ou trombose de *stent* foi semelhante nos três grupos.¹³ Os estudos EXCELLEN¹⁴ e ISAR-TEST IV¹⁵ compararam os SEE aos SES. Nesses estudos as taxas de perda luminal tardia aos nove e aos 24 meses foram semelhantes.

Recentemente, os SEE foram comparados ao enxerto de Mamária Interna Esquerda nos pacientes submetidos à revascularização do Tronco da Coronária Esquerda. No ensaio clínico randomizado EXCEL não houve diferença significativa no desfecho composto por morte por todas as causas, IAM e acidente vascular encefálico (15,4% vs 14,7% HR 1.00 [95% CI: 0.79, 1.26] $p = 0.98$). Esse resultado consolidou que o SEE é uma opção válida para este tipo de tratamento, nicho que até recentemente era ocupado exclusivamente pela cirurgia de revascularização miocárdica.¹⁶

STENTS FARMACOLÓGICOS ELUIDORES DE ZOTAROLIMUS

O *stent* eluidor de Zotarolimus (SEZ), originalmente concebido como *stent* de segunda geração, contém 10 mcg do fármaco por mm de *stent*, armazenado em uma fina camada de polímero (5,3 µm) que recobre a plataforma de hastes finas (91 µm) e flexíveis compostas por cromo-cobalto. O Zotarolimus é o antiproliferativo mais lipofílico e sua liberação é mais rápida do que a dos outros fármacos; eluição de 90% em sete dias e eluição completa nos primeiros 30 dias. Os estudos iniciais da série ENDEAVOR mostraram baixas taxas de falência do vaso tratado, apesar da perda luminal tardia maior que a de outros fármacos. No estudo ENDEAVOR II, que incluiu 1.197 pacientes, o SEZ foi comparado ao seu equivalente metálico convencional, mostrando melhores taxas de revascularização do vaso-alvo em nove meses, resultado mantido após cinco anos de acompanhamento. Quando comparado aos *stents* de primeira geração, o SEZ teve resultados desanimadores quanto à revascularização do vaso-alvo, apesar de não aumentarem os índices de falência do vaso-alvo quando a revascularização era guiada por isquemia. Para resolver o problema dos altos valores de perda luminal tardia, a empresa responsável modificou o polímero, passou a utilizar um componente hidrofílico na face endoluminal e um componente hidrofóbico adjacente à superfície do *stent*. Essas mudanças reduziram a velocidade de eluição do fármaco para 60% nos primeiros 30 dias e completamente aos 180 dias, tornando o dispositivo com liberação mais lenta dentro dessa da sua categoria. O estudo RESOLUTE (*single arm*) avaliou o SEZ com uma nova composição polimérica. Nesse modelo, a perda luminal tardia foi de 0,22mm e a taxa de reestenose binária foi de 2,1%, números notavelmente

menores quando comparados com estudos anteriores com SEZ e com *stents* metálicos. O estudo RESOLUTE (*all comers*) incluiu 2.292 pacientes e comparou o SEE *versus* SEZ. As taxas de falência e de revascularização do vaso-alvo no primeiro ano de acompanhamento foram comparáveis entre si. Entretanto, houve menor taxa de trombose definitiva a favor dos SEE. No seguimento de dois anos, houve uma tendência a favor dos SEE em relação à trombose provável/definitiva ($p=0,77$).¹⁷ Já no estudo TWENTE os resultados diferiram e não houve diferença significativa nas taxas de revascularização do vaso-alvo e ocorrência de outros desfechos clínicos (incluindo a trombose do dispositivo) entre os dois *stents*.

A tabela 1 apresenta os principais SF com polímeros duráveis atualmente em uso clínico.

STENTS FARMACOLÓGICOS COM POLÍMEROS BIORREABSORVÍVEIS

A compreensão de que os polímeros duráveis de maior espessura e menor biocompatibilidade perpetuavam a resposta anti-inflamatória local e potencializavam a ocorrência da trombose tardia e muito tardia levou ao desenvolvimento de polímeros bioabsorvíveis. Esse conceito é atraente. O polímero poderia, por um tempo necessário, cumprir sua função de armazenar e controlar a eluição do fármaco e, em seguida, ser bioabsorvido, desaparecendo da plataforma metálica. A maioria dos dispositivos reabsorvidos compostos por PLLA e PDLLA são progressivamente metabolizados em cadeias de éster e posteriormente degradados em ácido lático. O primeiro *stent* que empregou esse novo conceito foi o *stent* eluidor de Biolimus A9, com fármaco altamente lipofílico, disposto em uma fina camada de aço inoxidável e na concentração de 15,6 $\mu\text{g}/\text{mm}$. Estudos *in vivo* demonstraram que o polímero é completamente convertido em ácido lático após seis a nove meses. O estudo FIM, conduzido em dois centros na Alemanha e um centro no Brasil, comparou 80 pacientes tratados com esse dispositivo com 40 pacientes que utilizaram seu

equivalente metálico convencional. Nesse estudo, após seis meses, houve redução significativa da perda luminal tardia (0,26 vs. 0,74 $p = 0,001$) em pacientes tratados com o novo dispositivo. O estudo clínico randomizado LEADERS incluiu 1707 pacientes e comparou o *stent* eluidor de Biolimus A9 aos SES de primeira geração. Nesse estudo não houve diferença significativa no desfecho primário composto (morte, IAM e revascularização do vaso-alvo) ou de qualquer dos desfechos cardiovasculares analisados isoladamente, após nove meses de acompanhamento. A perda luminal tardia assim como a taxa de trombose intrastent definitiva/provável também foram equivalentes. A metanálise dos estudos randomizados ISAR-TEST 3, ISARTEST 4 e LEADERS mostrou que os *stents* farmacológicos com polímero biodegradável estão associados às taxas muito baixas de trombose intrastent e de IAM, quando comparados aos SES. Comprovada a eficácia dos *stents* com polímero durável, estudos contemporâneos têm visado a melhora do perfil de segurança desses novos dispositivos.

Os processos que levam à perpetuação da inflamação são os mesmos que retardam a cicatrização tecidual após o implante dos *stents*. A redução da atividade inflamatória e de reações de hipersensibilidade, imputadas aos polímeros, teoricamente aceleram o processo de reparação tecidual, permitindo que a estratégia antitrombótica seja menos agressiva. Por isso, a potencial redução nas taxas de trombose dos *stents* bioabsorvíveis possibilita a redução do número de sangramentos relacionados à terapêutica com a dupla antiagregação plaquetária. O estudo GLOBAL LEADERS está recrutando pacientes para comparar o tratamento antiplaquetário em pacientes com o *stent* eluidor de Biolimus A9. Durante o primeiro mês todos os pacientes recebem a terapia antiplaquetária dupla (DAPT). Em seguida, durante 23 meses recebem a monoterapia com ticagrelor ou são submetidos ao tratamento convencional durante 12 meses. Ambos os grupos passam para monoterapia com AAS após o tempo de seguimento estabelecido. Esse estudo tem o objetivo de incluir 16.000 pacientes e com poder estatístico para comparar

Tabela 1. Stents farmacológicos com polímeros duráveis mais comuns na prática clínica.

Stent	Fabricante	Fármaco antiproliferativo (dose) e tempo de liberação	Liga metálica, espessura	Polímero, espessura, localização	Perda luminal tardia	Estudo Clínico
Endeavor™	Medtronic	Zotarolimus (10 $\mu\text{g}/\text{mm}$), 100% liberado em 14 dias	CoCr, 91 μm	Fosfoforilcolina, 3 μm , abluminal	0,61mm (12 meses)	ENDEAVOR II
Promus Element™	Boston Scientific	Everolimus (1 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$), 87% liberado em 3 meses	PtCr, 81 μm	Copolímero ode polivinilideno fluoreto co-hexafluoropropileno e Poli n-butil metacrilato (PBMA), 6 μm , circunferencial	0,17mm (9 meses)	PLATINUM QCA
Resolute Integrity™	Medtronic	Zotarolimus (10 $\mu\text{g}/\text{mm}$), 85% liberado em 2 meses	CoCr, 91 μm	BioLinx (polímero hidrofílico C19/polivinil pirrolidinona/polímero hidrofílico C10), 4,1 μm , abluminal	0,22mm (9 meses)	RESOLUTE FIM
Xience V/ Prime/ Expedition /Alpine	Abbott Vascular	Everolimus (1 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$), 80% liberado em 1 mês e 100% em até 3 meses	CoCr, 81 μm	Copolímero ode polivinilideno fluoreto co-hexafluoropropileno e Poli n-butil metacrilato (PBMA), 7,6 μm , circunferencial	0,10mm (9 meses)	SPIRIT I

CoCr= cromo-cobalto; PtCr = cromo-platina.

o desfecho composto de morte por todas as causas ou IAM não fatal, durante dois anos, após a randomização.

Uma empresa brasileira desenvolveu um *stent* de cromo-cobalto com hastes ultrafinas (75 μm), eluidor de sirolimus e com polímero biorreabsorvível composto por PLLA e PDLLGA (INSPIRON®). Esse dispositivo nacional foi comparado a seu equivalente não farmacológico, em um estudo randomizado “*first-in-men*”, apresentando redução significativa da perda luminal tardia e do percentual de obstrução neointimal.¹⁸ Um registro com 470 pacientes acompanhados por um ano ratificou a eficácia e o bom perfil de segurança do dispositivo, apresentando baixíssimas taxas de falência do vaso-alvo.¹⁹ O estudo multicêntrico REPAIR está em andamento em quatro centros brasileiros com o objetivo de determinar, através da tomografia por coerência óptica, o momento em que as hastes do *stent* com polímero biorreabsorvível (INSPIRON®) apresentam completa endotelização. Esse ensaio clínico gerador de hipóteses tem o objetivo de identificar um período teórico ideal para interrupção da dupla antiagregação plaquetária (DAPT), servindo como base para o desenvolvimento de estudos clínicos abordando esse tema.

Apesar do conceito dos *stents* com polímeros bioreabsorvíveis ser atraente, sua vantagem em relação aos excelentes resultados dos *stents* com polímero durável ainda precisa ser comprovada. Uma metanálise que incluiu 126 ensaios clínicos randomizados e 258.544 pacientes tratados com *stents* metálicos convencionais, *stents* farmacológicos de primeira e segunda geração e *stents* com polímero biodegradável falhou em mostrar superioridade dos *stents* com polímero biodegradável em relação aos *stents* com polímeros duráveis. Além disso, os *stents* com polímero durável de última geração, com plataforma de cromo-cobalto, apresentaram a melhor combinação em termos de eficácia e segurança.²⁰

A tabela 2 apresenta os principais SF com polímeros biorreabsorvíveis atualmente em uso clínico.

STENTS FARMACOLÓGICOS SEM POLÍMEROS (NÃO POLIMÉRICOS)

Com o intuito de acabar a exposição do endotélio ao processo inflamatório exacerbado, alternativas foram criadas para armazenar o fármaco na estrutura metálica do *stent*, sem a necessidade do polímero. Esse potencial benefício ocorre em detrimento da capacidade de controle do tempo de eluição do fármaco e a dinâmica da liberação do fármaco torna-se mais rápida, podendo afetar sua eficácia terapêutica. Por isso, modificações na estrutura metálica são necessárias para carrear o agente antiproliferativo, como microporos ou microfissuras. Alternativamente, o fármaco pode ser diretamente anexado à superfície metálica através de ligações covalentes, cristalização/precipitação química ou dissolução em carreadores não poliméricos biodegradáveis (nanopartículas).²¹

Dados os excelentes resultados dos SF de novas gerações, independente do tipo de polímero utilizado, o desenvolvimento da tecnologia dos *stents* não poliméricos está focado na redução do tempo de DAPT, após a intervenção percutânea. A ausência do polímero acelera a reparação tecidual devido à menor resposta inflamatória, podendo haver endotelização completa das hastes dos *stent* em até 30 dias após o procedimento, desde que o implante seja tecnicamente otimizado.

O estudo clínico randomizado de maior impacto nessa área foi o LEADERS FREE que comparou uma plataforma de aço inoxidável com microestruturas seletivas na superfície abluminal eluidora de Biolimus A9 (Biofreedom®) (Figura 1) em pacientes com pelo menos um critério de alto risco para sangramento (idade \geq 75 anos, uso de anticoagulante oral, anemia, plaquetopenia, sangramento prévio, AVC, etc). Ao final de 12 meses, o grupo tratado com o *stent* farmacológico não polimérico apresentou menor incidência do desfecho

Tabela 2. *Stents* farmacológicos com polímeros biorreabsorvíveis mais comuns na prática clínica.

Stent	Fabricante	Fármaco antiproliferativo, dose e tempo de liberação	Liga metálica, espessura	Polímero, espessura, localização, absorção	Perda luminal tardia	Estudo Clínico
BioMatrix/ NOBORI™	Biosensor/ Terumo	Biolimus A9 (15.6 $\mu\text{g}/\text{mm}$), 45% liberado em 1 mês e 100% liberado em 3 meses	SS, 112 μm	PLA, 10 μm , abluminal, absorção em 9 meses	0.11 – 0.13mm (9 meses)	LEADERS/ NOBORI I
Biomime™	Meril Life Science	Sirolimus (1.25 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$), 100% liberado em 1 mês	CoCr, 65 μm	PLLA/PLGA, 2 μm , ablumi- nal, absorção N/A	0.15mm (8 meses)	MERIT I
Excel™	Biosensors	Sirolimus (195-376 μg), perfil de liberação não infor- mado	SS, 119 μm	PLA, 10-15 μm , absorção em 6 a 9 meses	0.21mm (6-12 meses)	CREATE
INSPIRON™	SCITECH	Sirolimus (1.4 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$), 80% liberado em 1 mês	CoCr, 75 μm	PLA, PLGA, 5 μm , abluminal, absorção em 6 a 9 meses	0.19mm (6 meses)	INSPIRON I
ORSIRO™	Biotronik	Sirolimus (1.4 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$), 50% liberado em 1 mês	CoCr, 60 μm	PLLA com camada de car- boneto de silício, 7 μm , cir- cunferencial, absorção em 12 a 24 meses	0.10mm (9 meses)	BIOFLOW II
SYNERGY™	Boston Scientific	Everolimus (5.6 $\mu\text{g}/\text{mm}$), 50% liberado em 2 meses	PtCr, 71 μm	PLGA, 4 μm , abluminal, absorção em 4 meses	0.10mm (6 meses)	EVOLVE I
Ultimaster™	Terumo	Sirolimus (3.9 $\mu\text{g}/\text{mm}$), 100% liberado em 3 a 4 meses	CoCr, 80 μm	PDLLA/PCL, abluminal, Espessura não informada, absorção em 3 a 4 meses.	0.04mm (6 meses)	CENTURY I

CoCr= Cromo-cobalto; N/D= não disponível; PCL= poli (L-lático-co-caprolactona); PDLLA= poli (D-L-ácido lático); PLA= Ácido polilático; PLGA= poli(ácido lático-co-ácido glicólico); PLLA=ácido L polilático; PtCr=platina-cromo ; PVP= poli-vinil-pirrolidona; SS= ácido inoxidável.

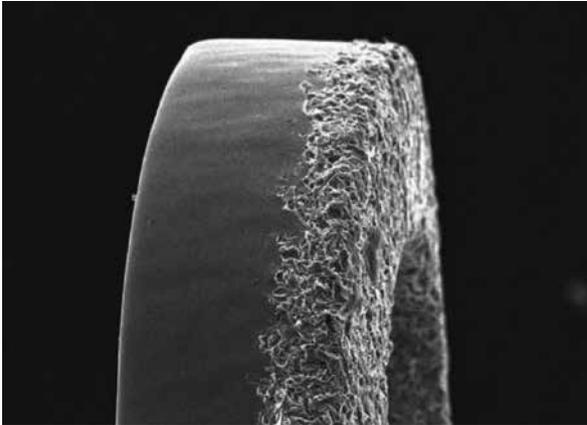


Figura 1. *Stent* farmacológico Biofreedom®: Visualização microscópica das microestruturas seletivas na superfície abluminal da estrutura de aço inoxidável que será preenchida pelo fármaco antiproliferativo Biolimus A9.

primário de segurança em termos de morte cardíaca, IAM ou trombose de *stent* (9,4% vs. 12,9%; HR = 0,71; IC 95% = 0,56-0,91; $p < 0,001$), e eficácia em termos de RLA guiada por isquemia (5,1% vs. 9,8%; HR = 0,50; IC 95% = 0,37-0,69; $p < 0,001$).²² O seguimento de dois anos foi publicado em 2016, confirmou os resultados anteriores em termos de segurança (12,6% vs. 15,3% HR 0,80; 95% CI, 0,64 to 0,99; $p=0,039$) e eficácia (96,8% vs. 12,0% hazard ratio, 0,54; 95% CI, 0,41 to 0,72; $P < 0,0001$). Um subestudo pré-especificado envolvendo apenas os pacientes com síndrome coronária aguda (LEADERS FREE ACS)²³ confirmou os achados do estudo principal, demonstrando a superioridade dos *stents* não poliméricos sobre os *stents* não farmacológicos, nesse cenário. Outro subestudo pré-especificado (LEADERS FREE OAC), envolvendo os pacientes que recebem anticoagulação oral cronicamente, não mostrou resultados tão contundentes, apresentando uma tendência ao melhor desfecho de eficácia, sem diferença significativa no desfecho de segurança no acompanhamento de dois anos.²⁴

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Embora os *stents* farmacológicos de primeira geração tenham dado grande ênfase ao seu perfil de eficácia, problemas com desfechos de segurança resultaram em sua substituição na prática clínica. *Stents* farmacológicos de gerações mais

recentes, com polímeros duráveis biocompatíveis ou com polímeros bioreabsorvíveis, demonstraram reduzir de forma significativa o risco de novas revascularizações relacionadas ao vaso tratado e à trombose de *stent*.

O “*design*” ideal da plataforma, o polímero ideal (ou a sua ausência), os fármacos antiproliferativos e sua cinética de liberação estão sob intensa investigação, não sendo possível, com a evidência disponível atualmente, concluir sobre a superioridade de um em relação aos outros. Além disso, não há dúvidas de que os *stents* farmacológicos modernos continuarão exercendo papel fundamental no tratamento da doença arterial coronária e de que os dispositivos em desenvolvimento deverão incorporar mecanismos para reduzir cada vez mais as taxas de trombose e promover a endotelização.

O foco das pesquisas nessa área tem se voltado para a redução do tempo de dupla antiagregação plaquetária visando reduzir o tempo que os pacientes ficam expostos a um maior risco de sangramento. Isso teoricamente será possível quando conseguirmos promover altos índices de reparação tecidual no menor tempo possível, evitando a proliferação tecidual excessiva. A cicatrização endotelial é diretamente dependente do *stent* utilizado, da técnica implementada e, principalmente, do grau de inflamação gerado em todo esse processo. Inicialmente imaginava-se que a eficácia dos fármacos antiproliferativos era a chave para resolver os eventos indesejados do tratamento da doença coronária com *stents*. Essa preocupação mudou de foco com a compreensão da histopatologia desses eventos, tendo o polímero como fator central a ser desenvolvido. Os polímeros perpetuam a resposta inflamatória e desencadeiam reações de hipersensibilidade, fatores que atrasam a efetiva endotelização das estruturas metálicas dos dispositivos.

Os SF de primeira geração foram amplamente substituídos pelos SF das novas gerações, sendo os SF com polímero durável os mais difundidos. Os dispositivos com polímeros bioreabsorvíveis e os *stents* não poliméricos são alternativas atraentes e representam o foco do desenvolvimento científico nessa área, atualmente.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: GBS fez o levantamento bibliográfico. JRC Jr e AA elaboraram o corpo do manuscrito. JES e AS realizaram a revisão e sugestões no delineamento do texto.

REFERÊNCIAS

1. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, RAVEL Study Group, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002; 346(23): 1773–80.
2. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, SIRIUS Investigators, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003; 349(14): 1315–23.
3. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O’Shaughnessy C, TAXUS-IV Investigators, et al. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation*. 2004; 109(16): 1942–47.
4. Cook S, Ladich E, Nakazawa G, Eshtehardi P, Neidhart M, Vogel R, et al. Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis. *Circulation*. 2009; 120(5): 391–99.
5. Cook S, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Morger C, Seiler C, et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation*. 2007; 115(5): 2426–34.

6. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarmann GJ, Menichelli M, Valgimigli M. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007; 28(22): 2706–13.
7. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ*. 2008; 337: a1331.
8. 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.
9. Finn AV, Nakasawa G, Joner M, Kologie FD, Mont EK, Gold HK, et al. Vascular responses to drug-eluting stents: importance of delayed healing. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27(7): 1500-10.
10. Joner M, Nakazawa G, Finn AV, Quee SC, Coleman L, Acampado E, et al. Endothelial cell recovery between comparator polymer-based drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(5): 333-42.
11. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;362(18): 1663-74.
12. Smits PC. COMPARE Trial: 3-Year Follow-Up. San Francisco, CA: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics; 2011.
13. Kaiser C, Galati S, Erne P, Eberli F, Alber H, Rickli H, et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Eng Med*. 2010;363(24): 2310-9.
14. Park KW, Yoon JH, Kim JS, Hahn JY, Cho YS, Chae IH, et al. Efficacy of Xience/promus versus Cypher in rEducing Late Loss after stENTing (EXCELLENT) trial: Study design and rationale of a Korean multicenter prospective randomized trial. *Am Heart J*. 2009;157(5):811-7.
15. Byrne RA, Kastrati A, Kufner S, Massberg S, Birkmeier KA, Laugwitz KL, et al. Randomized, non-inferiority trial of three limus agent-eluting stents with different polymer coatings: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISAR-TEST-4) Trial. *Eur Heart J*. 2009;30(20): 244 1-9.
16. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, Simonton CA, Généreux P, Puskas J, et al. Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2016; 375(23):2223-35.
17. Serruys PW, Silber S, Garg S, van Geuns RJ, Richardt G, Buszman PE, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Eng J Med*. 2010; 363(2):136-46.
18. Ribeiro EE, Campos CM, Ribeiro HB, Lopes AC, Esper RB, Meirelles GX, et al. First-in-man randomised comparison of a novel sirolimus-eluting stent with abluminal biodegradable polymer and thin-strut cobalt-chromium alloy: INSPIRON-I trial. *EuroIntervention*. 2014;9(12):1380-4.
19. Prado GF Jr, Ribeiro EE, Melo PH, Pinton FA, Esteves-Filho A, Takimura CK, et al. Clinical performance of a novel ultrathin strut, low-dose, sirolimus-eluting stent with abluminal-only biodegradable polymeric coating for patients undergoing percutaneous coronary intervention in the daily practice. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2015;5(6):414-9.
20. Bangalore S, Toklu B, Amoroso N, Fusaro M, Kumar S, Hannan EL, et al. Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. *BMJ*. 2013; 347: f6625.
21. Chen W, Habraken TC, Hennink WE, Kok RJ. Polymer-free drug-eluting stents: an overview of coating strategies and comparison with polymer-coated drug-eluting stents. *Bioconjug Chem*. 2015; 26(7): 1277–88.
22. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrie D, Naber C, et al. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med*. 2015;373(21):2038-47.
23. Naber CK, Urban P, Ong PJ, Valdes-Chavarri M, Abizaid AA, Pocock SJ, et al. Biolimus-A9 polymer-free coated stent in high bleeding risk patients with acute coronary syndrome: a Leaders Free ACS sub-study. *Eur Heart J*. 2017;38(13):961-69. *Eur Heart J*. 2017 Apr 1;38(13):961-969. doi: 10.1093/eurheartj/ehw203.
24. Carrié D, Menown I, Oldroyd K, Copt S, Talwar S, Maillard L, et al. Safety and Efficacy of Polymer-Free Biolimus A9-Coated Versus Bare-Metal Stents in Orally Anticoagulated Patients: 2-Year Results of the LEADERS FREE Oral Anticoagulation Substudy. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(16):1633-42.