

COMENTÁRIO A ARTIGO CIENTÍFICO



junho 2024

Ensaio Clínico Randomizado Prospectivo que Compara Balão Revestido com Sirolimus com Balão Revestido com Paclitaxel em Lesões De Novo em Vasos Pequenos (TRANSFORM-I)



Autor do Comentário a Artigo Científico:

Mariana Tinoco, MD.

Serviço de Cardiologia, Unidade local de saúde do Alto Ave.

Autores do Artigo Original:

Kai Ninomiya, Patrick W. Serruys, Antonio Colombo, Bernhard Reimers, Sandeep Basavarajiah, Faisal Sharif, Luca Testa, Carlo Di Mario, Roberto Nerla, Daixin Ding, Jiayue Huang, Nozomi Kotoku, Shigetaka Kageyama, Momoko Kageyama, Emelyne Sevestre, Simone Fezzi, Jouke Dijkstra, Neil O'Leary, Marie Angele Morel, Scot Garg, Bernardo Cortese, Yoshinobu Onuma.

Localização do artigo (DOI): 10.1016/j.jcin.2023.09.026

Data de publicação: Dezembro de 2023

Objetivo dos Investidores:

Investigar a eficácia e segurança do balão revestido com sirolimus em comparação com o balão convencional revestido com paclitaxel para o tratamento de lesões de novo em vasos pequenos.

Mensagens-Chave:

O balão revestido com sirolimus não conseguiu demonstrar não inferioridade em relação ao ganho luminal neto angiográfico aos 6 meses, quando comparado ao balão revestido com paclitaxel.



Background:

- Os *stents* farmacológicos têm mostrado eficácia antiproliferativa excepcional e ótimos resultados clínicos a curto e médio prazo;
- Contudo, a colocação de uma estrutura metálica nos vasos aumenta o risco de reestenose intra-stent, neoaterosclerose e trombose tardia;
- Em contraste, os balões revestidos com fármacos evitam implantes permanentes e o enjaulamento de vasos, permitindo durações mais curtas de terapia antiplaquetária, aumento tardio do lúmen, remodelação do vaso e regressão da placa;
- Segundo as *guidelines* da ESC, os balões revestidos com fármacos são recomendação classe I para tratar reestenose intra-stent. Crescentes evidências clínicas apoiam seu uso em lesões coronárias de novo, especialmente na doença de pequenos vasos, onde o *stent* apresenta maior risco de reestenose.
- Todos os *stents* farmacológicos atuais utilizam sirolimus ou análogos de limus devido aos seus resultados superiores em comparação com paclitaxel, com maior efeito antirestenótico e anti-inflamatório. No entanto, o sirolimus é pouco lipofílico, dificultando a liberação rápida e penetração necessária nos balões revestidos com fármacos.
- A maioria dos estudos com balões revestidos com fármacos utiliza paclitaxel devido às suas propriedades farmacocinéticas. Estudos com sirolimus ou comparações são limitados.
- O MagicTouch foi desenvolvido com uma tecnologia inovadora que encapsula o sirolimus em um pacote lipofílico protetor, permitindo a difusão e penetração do fármaco.

Desenho do Estudo e População:

Ensaio clínico prospetivo, randomizado, multicêntrico, de não inferioridade.

Conduzido na Europa, incluiu 121 pacientes com síndrome coronária aguda estabilizada ou síndrome coronária crónica, que tinham pelo menos uma lesão coronária de novo em um vaso pequeno (<2,75mm).

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para tratamento com balão revestido com sirolimus (MagicTouch SCB) ou balão revestido com paclitaxel (SeQuent Please Neo PCB).

Procedimento:

Preparação da lesão com pré-dilatação, seguida de avaliação com OCT e posterior tratamento com balão revestido com fármaco (insuflação por 60 segundos, com pressão entre nominal e rutura).

Avaliações Quantitativas por Angiografia Coronária:

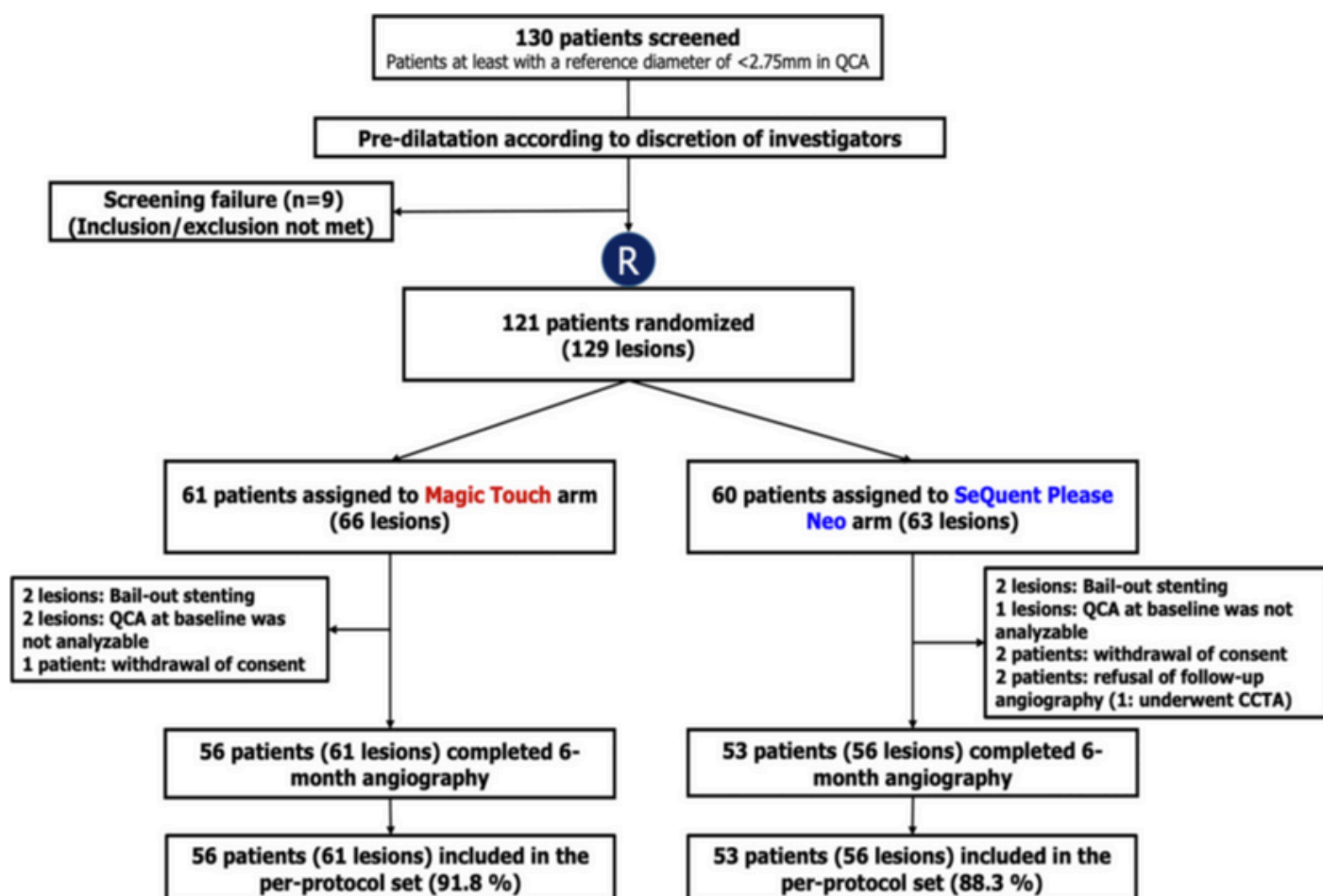
- Basal, após pré-dilatação, após tratamento com balão revestido por fármaco e no seguimento aos 6 meses;
- Análise offline usando o software QCA.



Foi avaliado:

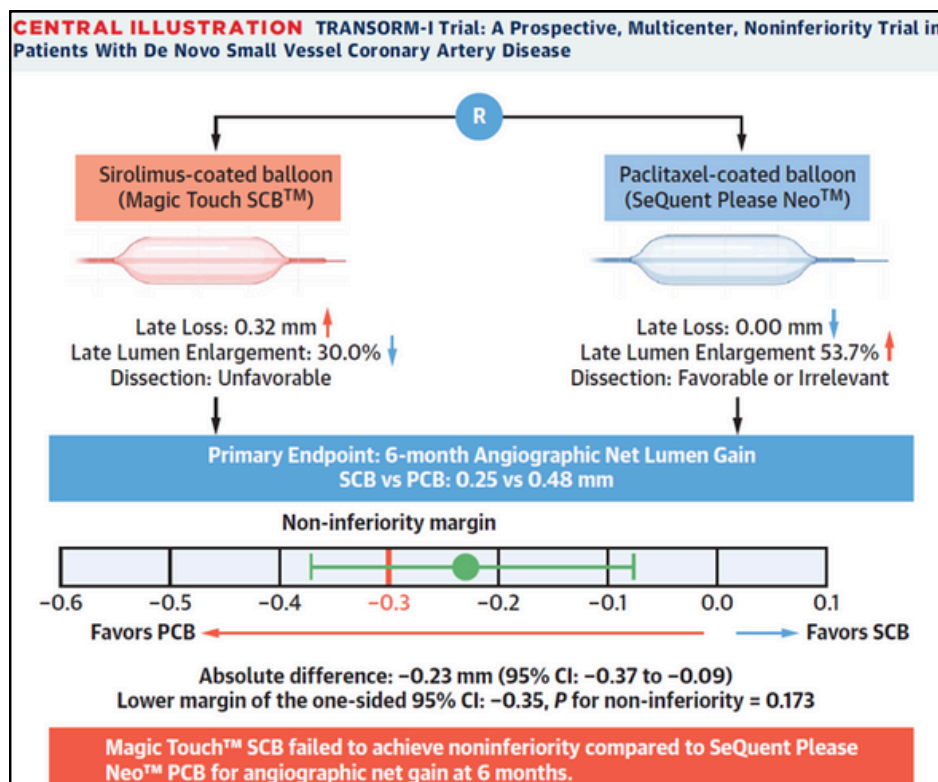
- Ganho luminal neto (diâmetro mínimo luminal aos 6 meses menos diâmetro mínimo luminal basal).
-> *ENDPOINT PRIMÁRIO*;
- Perda luminal tardia (diâmetro mínimo luminal aos 6 meses menos diâmetro mínimo luminal pós-balão farmacológico);
- QFR aos 6 meses.

O ensaio foi desenhado para demonstrar a não inferioridade no *endpoint primário*. Esperava-se um ganho luminal médio de $0,87 \pm 0,51$ mm em ambos os grupos, com base no observado no estudo PEPCAD. Utilizou-se uma margem de não inferioridade de 0,30mm.



Principais Resultados:

- Sem diferenças significativas nas características basais clínicas e das lesões entre as populações.
- **Endpoint primário:** ganho luminal neto médio de $0,25 \pm 0,40$ mm para sirolimus e $0,48 \pm 0,37$ mm para paclitaxel, resultando numa diferença absoluta de $-0,23$ mm, não atingindo o critério de não inferioridade de $-0,30$ mm ($P = 0,173$). Este menor ganho luminal foi principalmente causado por uma menor perda luminal tardia ($0,00 \pm 0,32$ vs $0,32 \pm 0,47$ mm) e um aumento tardio do luminal mais frequente ($53,7\%$ vs $30,0\%$) com paclitaxel.
- A % de estenose angiográfica no seguimento foi significativamente maior em lesões tratadas com Sirolimus, com taxas correspondentes mais altas de reestenose ($32,8\%$ vs $12,5\%$). Estes pacientes também tiveram QFRs mais baixos e mais vezes $QFR \leq 0,80$.
- Houve uma correlação significativa e positiva entre perda luminal tardia angiográfica e volume de dissecção avaliado por OCT antes do tratamento com sirolimus, enquanto a relação foi plana após Paclitaxel.
- Não ocorreram mortes ou oclusões agudas em nenhum dos grupos; houve 4 enfartes do miocárdio periprocedurais (sirolimus: 3, paclitaxel: 1). Não ocorreram revascularizações não planeadas da lesão-alvo antes do seguimento angiográfico aos 6 meses, que identificou uma oclusão tardia do vaso em 1 paciente tratado com sirolimus.





Discussão do Artigo:

Benefício potencial do balão revestido com fármaco em comparação com o *stent* nas lesões de novo de pequenos vasos:

- No estudo BELLO, a angioplastia com balão revestido com paclitaxel em pequenos vasos mostrou menor perda luminal tardia e taxas semelhantes de reestenose e revascularização comparado ao *stent* eluído com paclitaxel aos 6 meses. Aos 3 anos, a taxa de MACE foi significativamente menor com o balão revestido com paclitaxel (14% vs 30%; $P=0,015$).
- Resultados semelhantes foram observados no estudo PICCOLETO II, que comparou balão revestido com paclitaxel e *stent* eluído com everolimus em lesões de pequenos vasos.

Sirolimus vs Paclitaxel:

- Achados comparáveis a este estudo foram relatados no estudo de Ahmad et al., em lesões coronárias de novo, com aumento tardio do lúmen mais comum com balão revestido com paclitaxel vs sirolimus (2/3 vs um 1/3).
- *Stents* com sirolimus têm eficácia superior na inibição neointimal e efeitos antirrestenóticos e anti-inflamatórios. Contudo, paclitaxel é o fármaco antiproliferativo mais comum nos balões revestidos devido às suas propriedades farmacocinéticas (lipofílico, com rápida penetração celular). Recentes preocupações de segurança com paclitaxel, incluindo citotoxicidade e embolização distal, destacam a necessidade de alternativas.
- As nanopartículas lipídicas do MagicTouch melhoram a penetração do sirolimus, mas ainda não competem com a absorção do paclitaxel.
- A relação entre perda luminal tardia e volume de dissecação aguda antes do tratamento com balão farmacológico mostra que o revestimento do MagicTouch não previne efetivamente o processo restenótico desencadeado pelo aumento do barotrauma. A concentração parietal de sirolimus (0,118 ng/mg aos 30 dias no modelo suíno, apresentada por Alope no TCT 2022) pode ser insuficiente para inibir os processos de proliferação e constrição que ocorrem nos primeiros 3 meses após o barotrauma.

Apesar dos resultados decepcionantes, não se deve concluir que paclitaxel é superior a sirolimus para pequenos vasos. É necessário investigar mais sobre a formulação do fármaco, mecanismo de absorção, retenção e duração da inibição citostática.

De salientar que um balão revestido com Biolimus, 9x menos hidrofílico que o sirolimus, também foi inferior ao paclitaxel (EuroPCR 2023). Mais evidências clínicas são necessárias para confirmar a ausência ou presença de um efeito de classe nos balões farmacológicos.



Comentário Pessoal Final:

O sirolimus pode oferecer benefícios devido aos seus efeitos antirestenóticos e anti-inflamatórios superiores, motivos pelos quais os *stents* eluídos com paclitaxel não são mais utilizados em artérias coronárias. Além disso, preocupações recentes sobre a segurança dos balões revestidos com paclitaxel sublinham a necessidade de alternativas citostáticas.

No entanto, o estudo TRANSFORM I não conseguiu demonstrar a não inferioridade do balão revestido com sirolimus. Em contraste, Scheller et al. apresentaram dados mais favoráveis no TCT 2023, mostrando que o SeQuent de sirolimus foi não inferior ao SeQuent Please de paclitaxel em termos de perda luminal tardia no segmento ($0,11 \pm 0,39$ mm vs $0,04 \pm 0,37$ mm; $P = 0,44$).

Porque é que estes dois ensaios com os mesmos concorrentes (SeQuent please) diferem nos seus resultados? A transferência e retenção do fármaco são componentes-chave para o tratamento com sirolimus e podem fornecer alguma explicação dos resultados.

Ao contrário do paclitaxel, o balão de sirolimus necessita de uma liberação prolongada, um desafio devido à sua baixa lipofilicidade, penetração e retenção na parede do vaso. Aos 30 dias, com o revestimento cristalino do SeQuent SCB, cerca de 50% do sirolimus ainda está na parede do vaso, enquanto com o MagicTouch SCB, há um nível muito pequeno do fármaco.

As tecnologias de nanopartículas lipídicas têm tentado melhorar a transferência, bioabsorção e retenção do sirolimus liberado pelo MagicTouch; no entanto, isso provavelmente não conseguiu competir com a absorção tecidual superior e o mecanismo de ação do paclitaxel.