

Fundamento e Desenho do Teste Randomizado PAINT

Rationale and Design for the PAINT Randomized Trial

Pedro A. Lemos¹, Bruno Moulin², Marco A. Perin³, Ludmilla A.R.R. Oliveira⁴, J. Airton Arruda⁵, Valter C. Lima⁶, Antonio A.G. Lima⁷, Paulo R.A. Caramori⁸, Cesar R. Medeiros⁹, Mauricio R. Barbosa¹⁰, Fabio S. Brito Jr.¹¹, Expedito E. Ribeiro¹, Eulógio E. Martinez¹, em nome dos investigadores do estudo PAINT

Instituto do Coração (InCor) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo¹; Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes, Vitória, ES²; Hospital Santa Marcelina, São Paulo, SP³; Natal Hospital Center, Natal, RN⁴; Hospital Meridional, Vitória, ES⁵; Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP⁶; Hospital Universitário Walter Cantídio, Fortaleza, CE⁷; Hospital São Lucas - PUC-RS, Porto Alegre, RS⁸; Rede D'Or de Hospitais, Rio de Janeiro, RJ⁹; Hospital Biocor, Belo Horizonte, MG¹⁰; São Camilo Hospital, São Paulo, SP¹¹, Brasil

Resumo

Fundamento: Descrevemos as bases teóricas e o formato do “Estudo PAINT – Intervenção percutânea com *stents* com eluição de paclitaxel ou sirolimus em polímero biodegradável comparados com *stents* sem recobrimento no tratamento de lesões coronárias *de novo*”.

Objetivo: Avaliar duas novas formulações de *stents* com eluição de paclitaxel ou sirolimus em comparação com um *stent* de estrutura metálica idêntica, porém sem recobrimento polimérico ou eluição de droga.

Métodos: O PAINT é um estudo randomizado, multicêntrico, de 3 braços, conduzido em centros terciários brasileiros, que incluiu 275 pacientes alocados para tratamento com os *stents* Infinium[®] (paclitaxel), the Supralimus[®] (sirolimus) ou Millennium Matrix[®] (sem recobrimento) na proporção 2:2:1 ratio. Os pacientes apresentavam lesões coronarianas *de novo* em vasos nativos com um diâmetro entre 2,5 e 3,5 mm, passíveis de tratamento com um único *stent* com comprimento de 29 mm ou menos. O objetivo primário era comparar a perda tardia aos nove meses de ambos *stents* com paclitaxel- ou sirolimus versus a perda luminal dos *stents* convencionais de controle. Objetivos secundários importantes incluíam a comparação angiográfica entre os dois tipos de *stents* farmacológicos, bem como a análise da ocorrência de eventos clínicos adversos.

Resultados e Conclusões: O estudo PAINT apresenta um formato peculiar e único que permitiu a avaliação da segurança e eficácia de duas novas formulações de *stents* farmacológicos, com carreador polimérico biodegradável, e liberação de paclitaxel ou sirolimus, os quais foram comparados contra um *stent* metálico convencional (objetivo primário). Uma vez que os *stents* farmacológicos diferiram entre si somente pela droga, mas eram idênticos nas suas outras características, os estudo também permitiu a comparação do efeito anti-restenótico entre sirolimus e paclitaxel (objetivo secundário). (Arq Bras Cardiol 2009; 93(6):590-597)

Palavras chave: reestenose coronária, *stents* farmacológicos, paclitaxel, sirolimus, estudo multicêntrico.

Summary

Background: We describe the rationale and design for the “Percutaneous Intervention with biodegradable-polymer based paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting versus bare stents for *de novo* coronary lesions - PAINT trial”.

Objectives: To evaluate two novel formulations of paclitaxel-eluting stent and the sirolimus-eluting stent against a stent with the same metallic structure but without polymer coating or drug elution.

Methods: The PAINT is a multicenter 3-arm randomized trial, conducted in Brazilian tertiary institutions, which included 275 patients allocated for the Infinium[®] paclitaxel-eluting stent, the Supralimus[®] sirolimus-eluting stent or the Millennium Matrix[®] bare metal stent in a 2:2:1 ratio. Patients had *de novo* coronary lesions in native vessels with a diameter between 2.5 and 3.5 mm, amenable for treatment with a single stent of 29 mm or less in length. The primary objective was to compare the in-stent late loss at 9 months of both paclitaxel- and sirolimus-eluting versus the late loss of control bare metal stents. Important secondary objectives included the comparison in outcomes between sirolimus and paclitaxel stents, as well as the analysis of the incidence of major adverse cardiac events.

Results and Conclusions: The PAINT trial had a unique design that allowed for the evaluation of the safety and efficacy profiles of two novel drug-eluting stent formulations, with a biodegradable-polymer carrier and releasing paclitaxel or sirolimus, which were compared against a bare metal stent (primary objective). As the drug-eluting stents differed by the drug, but were identical otherwise, the trial also allowed the comparison of the anti-restenosis effects of sirolimus versus paclitaxel (secondary objective). (Arq Bras Cardiol 2009; 93(6):547-553)

Key Words: coronary restenosis; drug-eluting stents; paclitaxel; sirolimus; multicenter study.

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

Correspondência: Pedro A. Lemos •

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - Bloco I, 3º andar – Hemodinâmica – 05403-000 - São Paulo, SP, Brasil

E-mail: pedro.lemos@incor.usp.br

Artigo recebido em 31/07/08; revisado recebido em 07/08/08; artigo aceito em 07/08/08.

Introdução

A reestenose coronária é reconhecida como uma grande limitação tardia das técnicas de revascularização percutânea. Ela ocorre como consequência de um processo de reparação exacerbado da parede do vaso, desencadeado pela dilatação mecânica da lesão aterosclerótica. Nos últimos anos, *stents* com eluição de medicamentos (SEM) têm se mostrado eficazes na redução da reestenose e a necessidade de revascularização subsequente¹⁻⁴. Recentemente, entretanto, o perfil de segurança dos SEM tem sido questionado, especialmente em relação ao risco de trombose de *stent* e eventos clínicos relacionados à trombose⁵. Muita atenção tem sido dirigida ao revestimento de polímero não-absorvível usado em muitas formulações de SEM, considerado como possível colaborador para a ocorrência de efeitos não-desejados no local da implantação. Nesse contexto, outras iniciativas têm sido concentradas no desenvolvimento de formulações de *stent* com medicamentos "antigos", mas com diferentes revestimentos, tais como polímeros biodegradáveis ou sem revestimento algum.

O presente estudo descreve o protocolo do estudo clínico PAINT - Intervenção percutânea com *stents* com eluição de paclitaxel ou sirolimus em polímero biodegradável comparados com *stents* sem recobrimento no tratamento de lesões coronárias *de novo*. Esse teste clínico randomizado teve por objetivo avaliar dois novos *stents* eluídos com os medicamentos paclitaxel (Infinium[®]) ou sirolimus (Supralimus[®]), em uma blenda de polímeros biodegradáveis, comparados com um *stent* de metal convencional (Millennium Matrix[®]) que tem a mesma estrutura metálica usada nos *stents* eluídos.

Descrição do Estudo dos Novos Stents Eluídos

Os *stents* Infinium[®] e Supralimus[®], eluídos com paclitaxel e sirolimus, respectivamente, serão utilizados nesse estudo. Todos os dispositivos utilizarão a mesma plataforma metálica inoxidável de corte a laser 316L e sistema de eluição, igual ao *stent* tradicional Millennium Matrix[®] usado no braço controle do estudo. Dessa forma, o revestimento de polímero/medicamento é a única diferença entre os *stents*. Devido ao fato que o revestimento de polímero/medicamento não é visível a olho nu, os *stents* Infinium[®], Supralimus[®], e Matrix[®] usados nesse estudo não podem ser diferenciados em relação à sua aparência externa e suas características mecânicas (todos os *stents* do estudo são produzidos por Sahajanand Medical Technologies Pvt. Ltd., Índia).

Os *stents* Infinium[®] e Supralimus[®] utilizam uma mistura de polímeros biodegradáveis que liberam, de forma sustentada, o medicamento por semanas após o implante, sem retenção do medicamento/polímero após a finalização da fase de degradação. A superfície dos *stents* Infinium[®] e Supralimus[®] é coberta com o medicamento ativo (paclitaxel ou sirolimus, respectivamente), ligados a uma mistura de polímeros biodegradáveis incluindo Poly L-Lactide, 50/50 Poly DL-Lactide-co-Glycolide, 75/25 Poly L-Lactide-co-Caprolactone e polivinilpirrolidona. Ambos os *stents* tem uma espessura de revestimento final de 4-5 µm, que é degradado através de hidrólise e ação enzimática

para ácidos monoméricos e é eliminado do corpo através do ciclo de Krebs (ou ciclo TCA), primariamente como água e dióxido de carbono.

A liberação do medicamento em ambas as formulações ocorre de forma lenta e sustentada por 48 dias. Aproximadamente 50% do medicamento é liberado nos primeiros 9-11 dias, 90% em 38 dias e 100% em 48 dias, após os quais, não há medicamento residual ligado ao *stent*. A degradação completa do polímero ocorre após 7 meses. Os tamanhos de *stents* usados no estudo e seus respectivos conteúdos de medicamento são mostrados na Tabela 1.

Objetivos e Definição de Endpoints

O principal objetivo desse estudo foi avaliar a segurança e a eficácia do *stent* eluído com paclitaxel - Infinium[®] e o *stent* eluído com sirolimus - Supralimus[®], comparados com *stent* convencional de metal Matrix[®] no tratamento de lesões coronarianas em vasos nativos. Os endpoints primário e secundário estão listados na Tabela 2.

Para a análise final, quaisquer eventos adversos somente foram considerados como tal após a adjudicação dos detalhes clínicos pelo Comitê Independente de Eventos Adversos, de acordo com as definições abaixo:

Óbito

Óbitos foram divididos em causas cardíacas e não-cardíacas. As mortes não-cardíacas somente foram consideradas como tal se uma causa não-cardíaca pudesse ser documentada de forma inequívoca.

Infarto do Miocárdio

Todos os infartos do miocárdio que ocorreram após o procedimento índice foram classificados como infartos com onda Q e infartos sem onda Q⁶. Uma descrição detalhada dos critérios diagnósticos para infarto do miocárdio é apresentada na Tabela 3.

Re-Intervenção Coronariana

A re-intervenção coronária (cirúrgica ou percutânea) foi definida como qualquer intervenção coronária ocorrida após o procedimento índice. O final do procedimento índice foi caracterizado pela remoção do cateter-guia. Para esse momento e após, qualquer nova intervenção coronária foi considerada como um novo procedimento e classificado como:

- Revascularização de Lesão-alvo: quando motivada por estenose localizada no segmento tratado (dentro do *stent* + 5-mm da borda proximal e 5-mm da borda distal)
- Revascularização do vaso-alvo: quando motivada por estenose localizada no vaso epicárdico tratado no procedimento índice (inclui todo o rejeito sujeito à manipulação intra-coronariana [por ex., cateter-guia, fio-guia, balões, *stent*]).
- Revascularização não-relacionada a vaso: quando motivada por estenose localizada em um vaso diferente do vaso-alvo.

Tabela 1 - Conteúdo total do medicamento e tamanhos de stent no estudo.

Diâmetros (mm)			Comprimento	Conteúdo total do medicamento (µg)		
				Matrix ^R	Infinium ^R	Supralimus ^R
2,5	3,0	3,5	19 mm	-	122	125
2,5	3,0	3,5	23 mm	-	147	151
2,5	3,0	3,5	29 mm	-	185	191

Tabela 2 - Endpoints do Estudo.

Objetivo Primário
<ul style="list-style-type: none"> Comparar a perda tardia <i>in-stent</i> após 9 meses de uso de <i>stents</i> eluídos com paclitaxel e sirolimus com a perda tardia de <i>stents</i> controle de metal básico.
Objetivos Secundários
Segurança:
<ul style="list-style-type: none"> Comparar a incidência de eventos cardíacos adversos maiores (ECAM) após 30 dias, 9 meses, 1 ano, 3 anos e até um período de 5 anos entre os grupos do estudo. Comparar a incidência de eventos adversos graves (EAG) até um período de cinco anos entre os grupos de estudo. Comparar a incidência de trombose no <i>stent</i> até um período de cinco anos entre os grupos de estudo.
Eficácia:
<ul style="list-style-type: none"> Comparar a taxa de sucesso angiográfico entre os grupos de estudo. Comparar a taxa de sucesso do procedimento entre os grupos de estudo. Comparar a taxa de revascularização de lesão-alvo orientada clinicamente aos 9 meses e até um período de 5 anos entre os grupos do estudo. Comparar a taxa de revascularização de vaso-alvo orientada clinicamente aos 9 meses e até um período de 5 anos entre os grupos do estudo. Comparar o perfil de custo-efetividade até um período de cinco anos entre os grupos do estudo. Comparar a perda tardia <i>in-stent</i> após 9 meses de uso de <i>stents</i> eluídos com paclitaxel com aqueles eluídos com sirolimus. Comparar a perda tardia no segmento após 9 meses entre os grupos do estudo. Comparar a taxa de reestenose binária <i>in-stent</i> e no segmento de 9 meses entre os grupos do estudo. Comparar o percentual de obstrução de neointima no USIV entre os grupos do estudo*.

USIV=ultra-som intravascular; *para pacientes incluídos no sub-estudo USIV

Tabela 3 - Critérios diagnósticos para infarto do miocárdio (adaptado de "Case Definitions for Acute Coronary Heart Disease in Epidemiology and Clinical Research Studies - A Statement From the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, e Blood Institute")⁶.

Critérios Diagnósticos
<ul style="list-style-type: none"> Presença de ECG diagnóstico E/OU marcador cardíaco diagnóstico
Definições:
I) <i>ECG Diagnóstico deve apresentar qualquer um dos seguintes</i> (interpretados de acordo com o Código Minnesota) ^{28,29} :
A) Sem onda Q em ECG anterior ou primeiro ECG em uma série de ECG(s) seguido por um registro de onda Q diagnóstica (Código Minnesota 1-1-1 até 1--5 mais 1.2-7) OU qualquer código 1-3-X ou 1-2-6 em ECG basal seguido de um registro com qualquer código 1-1-X.
B) Uma onda Q equívoca (Código Minnesota 1-2-8 ou qualquer código 1-3) sem grande depressão do segmento ST em ECG anterior ou primeiro ECG em uma série de ECG(s) seguido por um registro com uma onda Q diagnóstica MAIS grande depressão do segmento ST (Código Minnesota 4-1-X ou 4-2) e 100% de aumento na depressão do segmento ST.
C) Uma onda Q equívoca (Código Minnesota 1-2-8 ou qualquer código 1-3) sem grande depressão do segmento ST em ECG anterior ou primeiro ECG em uma série de ECG(s) seguido por uma onda Q diagnóstica MAIS uma grande inversão de onda T (Código Minnesota 5-1 ou 5-2) e 100% de aumento na inversão da onda T.
D) Uma onda Q equívoca sem elevação do segmento ST em ECG anterior ou primeiro ECG em uma série de ECG(s) seguido por um registro com uma onda Q diagnóstica MAIS elevação do segmento ST (Código Minnesota 9-2) e 100% de aumento na elevação do segmento ST.
<ul style="list-style-type: none"> Nota: Uma mudança significante da onda Q requer $\geq 50\%$ de aumento na razão Q/R do evento ou diminuição da amplitude da onda R inicial ≥ 1-mm no ECG do evento comparado com os eletrodos correspondentes do ECG basal.
II) <i>Marcador Cardíaco Diagnóstico</i>
A) Pelo menos um biomarcador positivo em um conjunto adequado (ver abaixo) de biomarcadores mostrando um padrão de elevação ou depressão em caso de isquemia cardíaca clínica e na ausência de causas não-cardíacas para a elevação dos biomarcadores.
<ul style="list-style-type: none"> Biomarcadores cardíacos no sangue: CK, CK-MB, CK-MBm, ou troponina (cTn). A ordem do valor diagnóstico é cTn > CK-MBm > CK-MB > CK. Conjunto adequado de biomarcadores: Pelo menos duas medidas do mesmo marcador obtidas num intervalo de 6 horas.

Um novo procedimento de revascularização é considerado como sendo clinicamente justificado quando:

1. Motivado por uma estenose de diâmetro $\geq 70\%$, mesmo na ausência de sintomas ou isquemia miocárdica documentada OU

2. Motivada por uma estenose de diâmetro $\geq 50\%$ na presença de:

- Angina pectoris presumivelmente relacionada ao vaso-alvo;
- Isquemia documentada em repouso ou induzida por estresse, presumivelmente relacionada ao vaso-alvo;
- Teste invasivo anormal (por ex., reserva de velocidade de fluxo intra-coronário por Doppler, fluxo intra-coronário fracional de reserva)

Tabela 4 - Diagnóstico e classificação de trombose de stent (de acordo com as definições propostas pelo Academic Research Consortium)⁷.

Grau de Certeza
1) Trombose de <i>stent</i> definitiva
a. Confirmação angiográfica
i. Oclusão de vaso (fluxo TIMI grau 0) originando-se no <i>stent</i> ou nos segmentos de 5-mm proximal ou distal ao <i>stent</i> na presença de trombo angiográfico OU
ii. Vaso patente (fluxo TIMI grau 1, 2, ou 3) com trombo angiográfico no <i>stent</i> ou nos segmentos de 5-mm proximal ou distal ao <i>stent</i> com pelo menos uma das seguintes características em um período de 48 horas: I) novo início de sintomas isquêmicos em repouso (dor torácica típica com duração de >20 minutos), II) novas alterações isquêmicas no ECG sugestivas de isquemia aguda, III) ou curva com elevação e queda típicos nos biomarcadores cardíacos.
b. Confirmação de trombose de <i>stent</i> : I) através de evidencia de trombo recente dentro do <i>stent</i> na autópsia ou II) através de exame de espécime obtido após trombectomia mecânica.
2) Trombose de <i>stent</i> provável
a. Qualquer morte não-explicada nos primeiros 30 dias
b. Independente do tempo após o procedimento índice, qualquer infarto do miocárdio no território do <i>stent</i> implantado para o qual nenhuma confirmação angiográfica de trombose de <i>stent</i> esteja disponível e na ausência de qualquer outra causa óbvia.
3) Trombose de <i>stent</i> possível
a. Qualquer morte não-explicada, em um período > 30 dias.
Tempo
1) Agudo: 0–24 horas
2) Subagudo: >24 horas – 30 dias
3) Tardio: 30 dias – 1 ano
4) Muito tardio: >1 ano após o implante do <i>stent</i>

Eventos Cardíacos Adversos Maiores

Os grandes eventos cardíacos adversos são definidos como a combinação dos endpoints: 1) morte cardíaca, 2) infarto do miocárdio com onda Q ou sem onda Q; 3) revascularização de lesão alvo clinicamente justificada.

Trombose de *Stent*

A trombose de *stent* foi diagnosticada e classificada de acordo com as definições propostas pelo Academic Research Consortium⁷, como detalhado na Tabela 4.

Formato do Estudo

O estudo PAINT é um ensaio clínico brasileiro, multicêntrico, randomizado em três braços para tratamento com: I) *stent* Infinnium^R eluído com paclitaxel; II) *stent* Supralimus^R eluído com sirolimus ou III) um *stent* controle metálico Matrix^R convencional. Uma amostra de 275 pacientes foram randomizados de forma 2:2:1 (grupo Paclitaxel = 110 pacientes; grupo Sirolimus = 110 pacientes, grupo Controle = 55 pacientes).

No procedimento índice, somente uma lesão foi tratada com o *stent* do estudo. A lesão-alvo tinha de ser tratada com *stent* único de até 29 mm de comprimento. Os pacientes com lesões em tandem (isto é, lesões com dois sítios estenóticos na mesma artéria) foram incluídos se a totalidade do segmento afetado fosse suscetível a tratamento com um único *stent*. Caso *stents* adicionais fossem necessários para o tratamento de complicações do procedimento, os operadores foram instruídos a utilizar *stents* do mesmo tipo, de acordo com a randomização. Os operadores receberam fortes recomendações de que *stents* adicionais deveriam ser implantados com uma sobreposição de pelo menos 2 mm, a fim de evitar espaços não-cobertos entre os *stents*. Pré- ou pós-dilatação com cateter-balão não eram obrigatórias, mas caso fossem utilizadas, os operados receberam instruções de evitar qualquer injúria ao vaso fora do segmento ocupado pelo *stent*.

A avaliação angiográfica obrigatória determinada pelo protocolo foi programada aos 9 meses. Uma avaliação por ultra-som intravascular foi feita em um subgrupo de 55 pacientes na época do acompanhamento angiográfico. Os pacientes foram clinicamente acompanhados por 60 meses após o procedimento índice.

População do Estudo

A população do estudo consistiu em pacientes elegíveis para implante de *stent* coronário em vasos nativos para tratamento de lesões ateroscleróticas *de novo*. Os critérios de inclusão e exclusão estão detalhados na Tabela 5.

Randomização

A randomização (razão 2:2:1) foi feita em blocos, estratificada por centro, e a inclusão foi competitiva entre todos os centros, sem limite mínimo ou máximo para o número de pacientes inscritos em cada hospital. A randomização foi realizada online, através de um processo baseado na Web que permitiu a inclusão de pacientes 24 horas por dia, 7 dias por semana.

Os operadores não foram “cegados” para o braço de tratamento alocado. A fim de minimizar qualquer viés relacionado ao fato de os operadores não terem sido “cegados”, a estratégia de intervenção tinha de ser pré-estabelecida antes da randomização. Para prosseguir com o processo de randomização eletrônico, o segmento-alvo planejado, o diâmetro do *stent* e o comprimento do *stent* tinham de ser informados antes da inclusão final do paciente e desvios do plano pré-procedimento tinham de ser cuidadosamente detalhados no formulário de registro de tratamento.

Cuidados Pós-procedimento, Acompanhamento Clínico e Medicamentos

Aspirina mais clopidogrel ou aspirina mais ticlopidina foram administrados de acordo com o esquema abaixo:

Aspirina, 160-500 mg introduzida pelo menos 12 horas antes do procedimento índice, para pacientes que não estavam recebendo aspirina. Subsequentemente, o uso da aspirina (80-325 mg qd) foi mantido pelo resto da vida.

Clopidogrel, 75 mg/dia, introduzido pelo menos 3 dias antes do procedimento. Para pacientes recebendo clopidogrel < 3 dias, uma dose-carga de 300 mg foi administrada pelo menos 4 horas antes do procedimento.

Ticlopidina, 250 mg / 2x dia (dose diária de 500 mg) foi introduzida pelo menos 3 dias antes do procedimento. De acordo com o protocolo original do estudo, clopidogrel (75 mg qd) ou ticlopidina (250mg bid) foram mantidos por 6 meses após o procedimento. O protocolo recebeu um adendo para determinar uma administração de 12 meses.

As enzimas cardíacas (CK, CKMB [troponina opcional]) foram coletadas após o procedimento de todos os pacientes. Uma primeira amostra foi obtida após 6-8 horas e uma segunda amostra 6-8 horas após a primeira. Em caso de elevação dos níveis de enzimas, a coleta de amostras de sangue persistiu a cada 6-8 horas até que os marcadores se normalizassem.

Após a alta hospitalar, consultas ambulatoriais foram programadas após 1 mês, 4 meses, 9 meses, 12 meses e então a cada 6 meses, subsequentemente. O teste de isquemia não-invasivo não era obrigatório durante o acompanhamento, mas era realizado de acordo com a decisão do médico. Entretanto, foi fortemente recomendado que qualquer re-intervenção subsequente fosse baseada em achados clínicos (incluindo teste de isquemia invasivo e não-invasivo) que justificassem o novo procedimento.

Acompanhamento Angiográfico e por Ultra-som Intravascular

Os pacientes foram agendados para uma angiografia coronariana de controle no acompanhamento de 9 meses, ou antes, se clinicamente indicado.

A angiografia de acompanhamento de 9 meses ainda era obrigatória para pacientes que haviam sido submetidos a uma angiografia não-programada nos primeiros 6 meses, caso a cateterização diagnóstica não tivesse sido seguida por uma nova revascularização no segmento-alvo (porção com *stent* mais 5 mm proximal ou distal).

Tabela 5 - Critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de Inclusão
• Idade ≥ 18 anos;
• Doença cardíaca isquêmica sintomática e/ou evidência objetiva de isquemia miocárdica;
• Lesão coronariana <i>de novo</i> ;
• Lesão-alvo localizada em artéria nativa;
• Vaso com diâmetro entre 2.5-3.5 mm (análise visual);
• Lesão-alvo suscetível a tratamento com <i>stent</i> único de até 29 mm de comprimento;
• Lesão-alvo com diâmetro de estenose > 50% (análise visual);
• Candidato aceitável para revascularização cirúrgica;
• Termo de consentimento informado assinado.
Critérios de Exclusão
Critérios Gerais de Exclusão
• Infarto do miocárdio com onda Q < 48 horas;
• Infarto do miocárdio recente com marcadores cardíacos ainda acima dos limites superiores;
• Fração de ejeção ventricular esquerda ≤30%
• Creatinina sérica > 2,0 mg/dl (>177 μmol/l);
• Contagem de plaquetas < 100.000 células/mm ³ ou > 700.000 células/mm ³ ;
• Contagem de leucócitos < 3.000 células/mm ³ ;
• Doença hepática suspeitada ou conhecida (incluindo hepatite subclínica);
• Pacientes submetidos a transplante de coração;
• Alergia conhecida a aspirina, clopidogrel, ticlopidina, paclitaxel, sirolimus, heparina, ou aço inoxidável;
• Expectativa de vida < 12 meses;
• Qualquer condição médica que, na opinião do investigador, possa interferir com a participação ideal no estudo;
• Inclusão atual em outro estudo que esteja investigando o uso de medicamento ou outro dispositivo, ou inclusão planejada em outro estudo para investigar o uso de medicamento ou outro dispositivo durante o acompanhamento;
• Intervenção coronária percutânea há < 6 meses em qualquer porção do vaso-alvo;
• Intervenção coronária percutânea prévia, em qualquer época, em um segmento coronário < 5 mm (proximal ou distal) da lesão-alvo;
• Intervenção coronária percutânea em qualquer segmento do vaso-alvo planejada para os 12 meses posteriores ao procedimento índice.
Critérios Angiográficos de Exclusão
• Lesão alvo restenótica;
• Necessidade de tratamento para mais de uma lesão no vaso-alvo;
• Lesão-alvo longa, não suscetível a tratamento com <i>stent</i> único de até 29 mm de comprimento, de acordo com a decisão do cirurgião;
• Lesão principal esquerda não-protetida significativa (> 50%);
• Trombo angiográfico;
• Lesão-alvo localizada em local de cirurgia de revascularização;
• Vaso-alvo com oclusão (fluxo anterógrado TIMI 0 ou 1);
• Lesão-alvo em posição ostial;
• Lesão-alvo em local de bifurcação com um ramo lateral > 2,5 mm ou que possa requerer o implante de <i>stent</i> ;
• Lesão-alvo calcificada com provável pré-dilatação por balão mal-sucedida; Vaso-alvo gravemente tortuoso.

Se uma angiografia não-programada fosse seguida por um procedimento invasivo para tratar o segmento-alvo, isto deveria ser considerado como uma angiografia de acompanhamento, mesmo que a revascularização tivesse acontecido antes de 6 meses após o procedimento índice. Além disso, qualquer angiografia não-programada obtida entre 6 e 9 meses após o procedimento índice era considerada como angiografia de controle.

Todos os procedimentos angiográficos (programados e não-programados) foram obtidos e registrados para assegurar qualidade ótima para análise quantitativa usando o Coronary Angiography Analysis System (CAAS)-II[®] (Pie Medical Data, Maastricht, Países Baixos). Os achados da angiografia coronária quantitativa foram processados por um laboratório angiográfico central independente, "cegado" para os braços de tratamento e resultados clínicos.

Os 55 pacientes incluídos no sub-estudo do ultra-som intravascular (USIV) foram submetidos a essa avaliação na época em que a angiografia de 9 meses foi realizada.

Segurança de Qualidade

OS dados basais, do procedimento e do acompanhamento foram prospectivamente coletados e armazenados em um banco de dados eletrônico dedicado com base na Web. O acesso multinível foi permitido, seguindo padrões de segurança internacional para assegurar a confidencialidade. Todos os dados foram monitorados por um comitê independente de monitores clínicos, que realizaram a verificação cruzada de todas as informações contra documentos-fonte.

O bloqueio final do banco de dados somente foi autorizado após todas as perguntas e questões pendentes terem sido resolvidas. Todos os efeitos adversos (graves e não-graves) foram adjudicados por um Comitê de Eventos Adversos independente que tinha a decisão final sobre a classificação dos endpoints de qualquer evento.

Custo-Efetividade

As análises econômicas foram realizadas para avaliar o impacto do tratamento com os *stents* Infinnium[®] e Supralimus[®], eluídos com medicamento, em comparação com o *stent* tradicional Matrix[®]. Para cada paciente, o consumo direto de recursos foi prospectivamente registrado para o procedimento índice, bem como para os eventos diagnósticos e terapêuticos relevantes subsequentes (incluindo nova hospitalização). A análise primária da avaliação econômica é centrada no efeito do tratamento sobre os custos diretos. Os custos indiretos serão estimados pelo número de dias de trabalho perdidos. A relação entre os custos e os efeitos até 5 anos será avaliada através do cálculo da taxa incremental de custo-efetividade (custo médio por paciente tratado com *stent* eluído com medicamento menos o custo médio por paciente tratado com o *stent* tradicional dividido pela diferença percentual da incidência de eventos adversos).

As informações coletadas sobre os recursos utilizados incluíram (mas não se limitaram a):

- Tempo do procedimento
- Duração da hospitalização índice

- Visitas ao Pronto-Atendimento sem necessidade de hospitalização
- Eventos adversos (ações diagnósticas e terapêuticas)
- Novas hospitalizações (duração, tipo de tratamento)
- Re-intervenções
- Visitas ambulatoriais não-programadas
- Testes diagnósticos não-programados

Cálculo do Tamanho da Amostra e Análise de Dados

Em um estudo ANOVA de fator único, os tamanhos de amostras de 96, 96 e 48 foram obtidos para os 3 grupos cujas médias seriam comparadas. A amostra total de 240 indivíduos atinge um poder de 82% para detectar a diferença de pelo menos 0,25 usando o teste de comparação múltipla (Pairwise) de Tukey-Kramer com um nível de significância de 0,05. O desvio-padrão comum dentro de um grupo é estimado como sendo 0,35. Considerando-se uma taxa de atrito esperada de 15% de pacientes perdidos para a análise do endpoint primário, um tamanho de amostra final de 275 pacientes foi calculado, dividida em três grupos: *stent* Infinnium eluído com paclitaxel (n=110), *stent* Supralimus eluído com sirolimus (n=110), e *stent* convencional Matrix de metal (n=55)⁸.

Tais premissas permitem testar o objetivo primário do estudo, que estabelece a hipótese de que os *stents* eluídos com medicamentos são superiores ao *stent* convencional, já que é esperado que a diferença na perda tardia entre os *stents* farmacológicos e o *stent* convencional seja maior que 0,25 mm⁹⁻¹². Adicionalmente, como objetivo secundário, as conclusões acima exploram a possibilidade de que os *stents* ativos sejam diferentes entre si em relação à sua capacidade de inibir a proliferação da neo-íntima, caso a diferença na perda tardia angiográfica entre eles seja $\geq 0,25$ mm.

O estudo de ultra-som intravascular incluirá um total de 55 pacientes. Esse tamanho de amostra é suficiente para detectar uma diferença de pelo menos 17,3% na obstrução média da neo-íntima (75% de redução do valor esperado para os controles¹³), com a possibilidade de múltiplas comparações entre todos os grupos, com um desvio-padrão comum de 10%, com um nível de significância (alfa) de 0,05 e poder (beta) de 80%, considerando uma taxa de atrito de 20%⁸.

Todas as análises comparativas dos objetivos primário e secundário entre os grupos de estudo serão realizadas de acordo com o princípio da intenção-de-tratar.

Eventos Cardíacos Adversos Maiores (ECAM) serão classificados por paciente, de acordo com sua gravidade, de acordo com seguinte escala hierárquica descendente: 1) óbito, 2) infarto do miocárdio, 3) re-intervenção cirúrgica coronária, 4) re-intervenção percutânea coronária. Somente eventos adjudicados pelo Comitê de Eventos Adversos foram considerados para a análise dos endpoints.

As variáveis categóricas serão comparadas através do teste Exato de Fisher. As variáveis contínuas serão comparadas usando-se o teste *T* para amostras independentes. As análises de regressão logística serão aplicadas às variáveis binárias para analisar as associações. O método de Kaplan-Meier, regressão de Cox e o teste de log-rank serão utilizados para analisar a incidência dos eventos clínicos e o impacto dos

preditores potenciais nos resultados durante o período de acompanhamento.

Discussão

Os objetivos e métodos do protocolo de estudo detalhado acima conferem uma característica única ao “PAINT”, uma vez que este ensaio randomizado permite a avaliação dos perfis de segurança e eficácia de duas novas formulações de *stents* eluídos com paclitaxel ou sirolimus em um revestimento polimérico biodegradável, contra um *stent* convencional de metal. Os três *stents* do estudo têm uma estrutura metálica idêntica e os dois *stents* eluídos com medicamentos têm um revestimento polimérico similar.

Tem sido extensivamente demonstrado que paclitaxel e sirolimus são eficazes na prevenção da estenose quando usados em formulações de *stents* eluídos¹⁻⁴. Entretanto, é óbvio que os *stents* eluídos com medicamentos são biodispositivos complexos que não seguem um “efeito de classe”¹⁴. Tem sido demonstrado que *stents* com medicamentos similares apresentam diferenças acentuadas nos resultados angiográficos e clínicos¹⁴, que podem ser teoricamente moduladas por várias outras características dos *stents*, tais como cinética de liberação do medicamento, tipo de revestimento ou estrutura de plataforma. Sendo assim, idealmente, qualquer nova formulação de *stent* eluído com medicamento deveria ser testada no contexto de ensaios clínicos, inclusive considerando-se *stents* eluídos com medicamentos “testados anteriormente”. O estudo PAINT está de acordo com este princípio – o objetivo primário do estudo é avaliar ambos os novos *stents* (eluídos com paclitaxel ou sirolimus) contra um *stent* convencional controle.

Muitos estudos randomizados anteriores compararam *stents* eluídos com paclitaxel e sirolimus¹⁵⁻²⁵. Entretanto, além do medicamento, os *stents* utilizados em outros estudos também diferiam nas suas outras características (revestimento polimérico e plataforma metálica), o que conseqüentemente impediu uma avaliação mais conclusiva dos efeitos dos medicamentos em si. É evidente que qualquer diferença entre os medicamentos paclitaxel e sirolimus pode ser sondada

diretamente somente quando os *stents* são similares em todos os outros componentes. Nesse contexto, uma importante característica do PAINT é que seu projeto permite uma comparação “cabeça-a-cabeça” entre os agentes paclitaxel e sirolimus, já que todos os outros componentes são similares em ambos os *stents*.

Um recente estudo piloto testou o desempenho de dois *stents* com paclitaxel ou sirolimus com polímero e plataforma idênticos²⁶. Ambos os *stents* demonstraram ser clinicamente seguros aos 9 meses, mas perda tardia de lúmen foi acentuadamente maior para os *stents* eluídos com paclitaxel ($0,96 \pm 0,75$ mm vs. $0,33 \pm 0,46$ mm para o *stent* com sirolimus; $p < 0,01$), bem como a taxa de reestenose binária (39% vs. 12% respectivamente; $P < 0,01$). É importante notar que o *stent* eluído com paclitaxel usado naquele estudo (que é diferente do *stent* utilizado no estudo PAINT) apresentou uma alta taxa de perda de lúmen tardia, indicando uma eficácia pior que a esperada para um *stent* eluído com medicamento. Infelizmente, a real eficácia do *stent* eluído com paclitaxel não pôde ser avaliada devido à falta de um grupo controle com *stents* convencionais. Diferentemente, o teste PAINT foi especificamente projetado como um estudo randomizado de três braços, com planejamento estatístico cuidadoso que incluiu análise de poder para permitir o teste de comparação múltipla adequado entre os três grupos do estudo.

O teste PAINT tem algumas limitações. Embora conduzido em um ambiente multicêntrico, que permite uma avaliação mais abrangente do que estudos de centro único, o estudo PAINT reflete apenas as características dos pacientes e rotinas de tratamento de grandes instituições terciárias no Brasil, com alto nível de especialização. Os resultados dos pacientes, bem como a utilização de recursos, são mais provavelmente influenciados pelas características das instituições e podem não ser extrapolados para a realidade de outro hospital ou populações. Além disso, a análise de custo-efetividade pode sofrer um viés devido à realização da angiografia obrigatória de 9 meses estipulada no protocolo, a qual tem mostrado perturbar a taxa eventos clínicos e que pode influenciar a estimativa final de custos²⁷.

Referências

1. Lemos PA, Mercado N, van Domburg RT, Kuntz RE, O'Neill WW, Serruys PW. Comparison of late luminal loss response pattern after sirolimus-eluting stent implantation or conventional stenting. *Circulation*. 2004; 110: 3199-205.
2. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, Saia F, Arampatzis CA, Hoye A, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the “real world”: the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation*. 2004; 109: 190-5.
3. 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: 998-1008.
4. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*. 2007; 356: 989-97.
5. 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: 1020-9.
6. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, Crow RS, Fortmann SP, Goff D, et al. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: a statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2003; 108: 2543-9.
7. Serruys PW, Daemen J. Are drug-eluting stents associated with a higher rate of late thrombosis than bare metal stents? Late stent thrombosis: a nuisance in both bare metal and drug-eluting stents. *Circulation*. 2007; 115: 1433-9.

8. Hsu J. Multiple comparisons: theory and methods. London: Chapman & Hall; 1996.
9. Di Mario C, Haase J, den Boer A, Reiber JH, Serruys PW. Edge detection versus densitometry in the quantitative assessment of stenosis phantoms: an in vivo comparison in porcine coronary arteries. *Am Heart J*. 1992; 124: 1181-9.
10. Haase J, Di Mario C, Slager CJ, van der Giessen WJ, den Boer A, de Feyter PJ, et al. In-vivo validation of on-line and off-line geometric coronary measurements using insertion of stenosis phantoms in porcine coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1992; 27: 16-27.
11. Haase J, Slager CJ, Keane D, Foley DP, den Boer A, Doriot PA, et al. Quantification of intracoronary volume by videodensitometry: validation study using fluid filling of human coronary casts. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1994; 33: 89-94.
12. Hausleiter J, Jost S, Nolte CW, Dirschinger J, Kastrati A, Stiel GM, et al. Comparative in-vitro validation of eight first- and second-generation quantitative coronary angiography systems. *Coron Artery Dis*. 1997; 8: 83-90.
13. Brito FS Jr, Rosa WC, Arruda JA, Tedesco H, Pestana JO, Lima VC. Efficacy and safety of oral sirolimus to inhibit in-stent intimal hyperplasia. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005; 64: 413-8.
14. Lemos PA, Serruys PW, Sousa JE. Drug-eluting stents: cost versus clinical benefit. *Circulation*. 2003; 107: 3003-7.
15. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 293: 165-71.
16. Goy JJ, Stauffer JC, Siegenthaler M, Benoit A, Seydoux C. A prospective randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents in the real world of interventional cardiology: the TAXi trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 308-11.
17. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, Juni P, Raber L, Wenaweser P, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2005; 353: 653-62.
18. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Schühlen H, von Beckerath N, et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med*. 2005; 353: 663-70.
19. Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Bonetti PO, Osswald S, Linka A, et al. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet*. 2005; 366: 921-9.
20. Mehilli J, Dibra A, Kastrati A, Pache J, Dirschinger J, Schomig A. Randomized trial of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in small coronary vessels. *Eur Heart J*. 2006; 27: 260-6.
21. Morice MC, Colombo A, Meier B, Serruys P, Tamburino C, Guagliumi G, et al. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 295: 895-904.
22. Cervinka P, Costa MA, Angiolillo DJ, Spacek R, Bystron M, Kvasnak M, et al. Head-to-head comparison between sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in patients with complex coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006; 67: 846-51.
23. Kim YH, Park SW, Lee SW, Park DW, Yun SC, Lee CW, et al. Sirolimus-eluting stent versus paclitaxel-eluting stent for patients with long coronary artery disease. *Circulation*. 2006; 114: 2148-53.
24. Pan M, Suarez de Lezo J, Medina A, Romero M, Delgado A, Segura J, et al. Drug-eluting stents for the treatment of bifurcation lesions: a randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents. *Am Heart J*. 2007; 153: 15 e1-7.
25. Petronio AS, De Carlo M, Branchitta G, Papini B, Ciabatti N, Gistri R, et al. Randomized comparison of sirolimus and paclitaxel drug-eluting stents for long lesions in the left anterior descending artery: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 539-46.
26. Wessely R, Kastrati A, Mehilli J, Dibra A, Pache J, Schomig A. Randomized trial of rapamycin- and paclitaxel-eluting stents with identical biodegradable polymeric coating and design. *Eur Heart J*. 2007; 28: 2720-5.
27. van Hout BA, Serruys PW, Lemos PA, van den Brand MJ, van Es GA, Lindeboom WK, et al. One year cost effectiveness of sirolimus eluting stents compared with bare metal stents in the treatment of single native de novo coronary lesions: an analysis from the RAVEL trial. *Heart*. 2005; 91: 507-12.
28. Prineas RJ, Crow RS, Blackburn H. The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings. Littleton, MA: John Wright-PSG, Inc.; 1982.
29. Minnesota Uo. Minnesota ECG Coding Center. [Accessed March 7, 2005]. Available from: <http://www.epi.umn.edu/ecg..>