

Uso de *Stents* Farmacológicos na “Vida Real”: a Importância dos Registros

Real-World Use of Drug-Eluting Stents: the Importance of Registries

Expedito E. Ribeiro e Henrique Barbosa Ribeiro

Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Nas últimas décadas, a eficácia e a segurança dos *stents* não-farmacológicos (SNF) e dos *stents* farmacológicos (SF) têm sido demonstradas em muitos ambientes clínicos diferentes, levando ao seu uso em mais de 75% de procedimentos no mundo todo. Comparados aos SNF, os SF mostraram menores taxas de reestenose angiográfica e revascularização do vaso-alvo. Esse benefício foi inicialmente demonstrado em estudos que excluíram pacientes com lesões mais complexas, tais como aquelas com vasos mais calibrosos ou finos, oclusão crônica, lesões bifurcadas, reestenose de *stent*, lesões longas e do tronco da coronária esquerda. Essa população do “mundo real” tem sido recentemente avaliada em muitos registros e meta-análises que são aqui revisados.

Introdução

A cardiologia intervencionista progrediu rapidamente nas últimas décadas, da angioplastia coronariana transluminal percutânea na década de 70 ao desenvolvimento dos *stents* não-farmacológicos (SNF) na década de 80. O uso dessas endopróteses resultou em menor reestenose residual e na eliminação de dissecação e do recuo elástico agudo, bem como na diminuição da necessidade de cirurgia de revascularização do miocárdio e uma redução na incidência de infarto do miocárdio. A evidente melhora nos desfechos dessa técnica tem permitido o uso de SNF em mais de 90% dos procedimentos para o tratamento de estenoses mais complexas, tais como lesões longas, de vasos finos e doença multiarterial¹⁻³.

Entretanto, o tratamento de lesões mais complexas e o uso mais disseminado dos SNF levaram a maior chance de reestenose angiográfica e a maior necessidade de reintervenção. Consequentemente, isso levou ao desenvolvimento dos *stents* farmacológicos (SF), uma nova revolução na cardiologia intervencionista. Esses dispositivos

são capazes de inibir a hiperplasia da neoíntima através da liberação local de agentes antiproliferativos, com uma consequente redução significativa na incidência de reestenose angiográfica e clínica, atribuível principalmente à diminuição da necessidade de revascularização da lesão-alvo.

Para a aprovação dos SF, estudos multicêntricos com desenho adequado, envolvendo vários pacientes, foram conduzidos em hospitais de pesquisa, com a participação de médicos especializados no campo de cardiologia intervencionista. Esses estudos randomizados representaram a base para a aprovação dos SF pelas agências regulatórias. Em relação ao *stent* Cypher™ (Cordis Corp, Miami Lakes, Flórida) (*stent* eluidor de sirolimus), os estudos fundamentais foram o RAVEL, SIRIUS, c-SIRIUS e e-SIRIUS. Para o *stent* Taxus™ (Boston Scientific Corp, Natick, Massachusetts) (*stent* eluidor de paclitaxel), os estudos TAXUS I, II, IV e V foram os mais significantes.

Entretanto, esses estudos randomizados tinham algumas limitações, tais como a própria participação dos centros com vasta experiência em investigação, inclusão de lesões e pacientes selecionados e avaliação angiográfica compulsória, um fato que pode ter aumentado a chance de reintervenção na lesão-alvo de 50 a 100%. Além disso, a seleção de pacientes com lesões favoráveis para a randomização corresponde a somente aproximadamente um terço da população do mundo real. Os excelentes desfechos com os SF têm levado profissionais experientes a usarem essa nova tecnologia em situações clínicas e angiográficas mais complexas do que aquelas inicialmente avaliadas nos estudos randomizados, extrapolando sua eficácia e segurança a uma população mais “real” que está atualmente sendo tratada. Os conceitos de indicações “on-label” e “off-label” surgiram a partir dessas práticas, com o SF se tornando popular em situações consideradas “off-label”, tais como intervenção coronariana percutânea em pacientes multiarteriais, oclusão crônica, bifurcações, pontes de veia safena, tronco da coronária esquerda, vasos finos, bem como lesões ostiais, reestenóticas e longas (> 30 mm).

As seguintes situações são consideradas indicações “on-label”: lesão *de novo* em artéria coronária nativa de pacientes com doença coronariana estável. Para o *stent* Cypher™, o diâmetro de referência do vaso tratado é de 2,5 a 3,5 mm e a extensão da lesão é de 30 mm ou menos. Para o *stent* Taxus™, o diâmetro de referência do vaso tratado é 2,5 a 3,75 mm e a extensão de lesão é menor que 28 mm.

Devido ao aumento do uso dos SF em pacientes “on-label” e também “off-label”, e considerando a falta de estudos clínicos

Palavras-chave

Stents farmacológicos, metanálise, registros.

Correspondência: Expedito E. Ribeiro •

Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Bloco I, 3º andar - 05403-000 - São Paulo-SP - Brasil

E-mail: expribeiro@terra.com.br

Artigo recebido em 27/10/08; revisado recebido em 18/08/09; aceito em 28/08/09.

randomizados sem poder de teste adequado em pacientes "off-label", os estudos de registros que compreendem todos os pacientes tratados com SF têm sido utilizados, tentando estabelecer uma melhor avaliação do dispositivo na população do mundo real. Esses estudos tornaram-se mais importantes após a publicação de casos isolados de trombose muito tardia dos *stents* (após 1 ano do procedimento), a publicação do estudo BASKE-LATE⁴ e o Congresso da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2006, onde dois resumos também destacaram o problema de trombose muito tardia dos *stents*. No geral, esses estudos levantaram a questão se os SF aumentavam a taxa de trombose tardia e mortalidade, achados que poderiam colocar em risco o benefício de longo prazo desses dispositivos. Entretanto, esse fato não foi confirmado em publicações subsequentes e meta-análises importantes dos estudos randomizados⁵⁻⁸.

Com relação aos desfechos dos SF para indicações "off-label", duas questões permanecem:

1. O benefício do SF na redução da taxa de revascularização de vaso-alvo é tão robusto no mundo real quanto nos estudos clínicos randomizados?
2. Os SF são seguros quando usados em indicações "off-label" em comparação aos SNF, também usados nessa situação?

Meta-análises de SF e SNF compreendendo estudos randomizados e registros

Nesse artigo, realizamos uma análise seqüencial dos registros de SF em uma tentativa de responder essas questões, começando com o estudo sueco⁹. Na publicação original, que compreendia 19.771 pacientes tratados entre 2003 e 2004, e acompanhados por um período de mais de 3 anos, os autores observaram que o uso dos SF estava associado com um aumento da taxa de mortalidade em pacientes tratados com esse dispositivo.

Confirmando a eficácia desses dispositivos, os autores notaram uma redução significativa de re-intervenções no grupo que recebeu SF. Entretanto, no Congresso da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2007, os mesmos autores apresentaram dados que estendiam a análise aos pacientes tratados em 2005, com um total de 35.266 pacientes. A análise geral não mostrou aumento na mortalidade, junto com uma redução de aproximadamente 50% na necessidade de re-intervenção. O que havia mudado no estudo sueco para inverter os resultados? Certamente, a maior experiência dos operadores e o aumento do uso dos SF, não apenas nos pacientes de risco muito alto, tais como os casos estudados entre 2003 e 2004. Além disso, o uso dos SF foi de 22% em 2003, 36% em 2004 e 53% em 2005 na Suécia. Assim, como explicar o aumento do uso de um dispositivo que não é seguro, embora seja mais eficaz na redução da reestenose¹⁰?

Outros registros foram posteriormente publicados, incluindo o estudo de Tu e cols.¹¹, o qual mostrou uma taxa de mortalidade ao final de 3 anos de 5,5% vs 7,8%, em pacientes que receberam SF e SNF, respectivamente (análise pareada, $p < 0,001$), um achado que favorecia os SF. De forma similar, uma publicação mais recente de Marroquin e cols.¹² comparou os registros de SF e SNF em 6.551 pacientes.

Essa publicação foi baseada no NHLBI Dynamic Registry, com os pacientes sendo divididos em fases durante os últimos 10 anos, de acordo com o tipo de *stent* (SNF ou SF) e se o seu uso era "on-label" ou "off-label". O grupo dos SNF consistia em 3.858 pacientes (1.748 "on-label" vs 1.381 "off-label") e o grupo dos SF consistia em 2.694 pacientes (2.110 "on-label" vs 1.312 "off-label"). A frequência de eventos cardíacos adversos maiores no grupo "on-label" foi de 2,8% vs 2,7% quando comparados os grupos do SF com o SNF, respectivamente ($p = 0,88$), com uma frequência de morte ou infarto do miocárdio de 5,8% vs 6,4% ($p = 0,42$). No grupo "off-label", a mortalidade foi de 3,7% no grupo do SF vs 6,4% no grupo do SNF ($p < 0,001$). A frequência combinada de morte e infarto do miocárdio foi de 7,5% vs 11,6%, respectivamente, para os grupos do SF e SNF ($p < 0,001$). A necessidade de repetição de revascularização percutânea ou cirúrgica foi de 7,7% vs 13,4% para pacientes com SF e SNF, respectivamente, no grupo "on-label" ($p < 0,001$), e 12,7% vs 17,5% no grupo "off-label" ($p < 0,001$). As conclusões daquele estudo são importantes no mundo real da prática clínica da cardiologia intervencionista. Comparados aos SNF, o uso de SF "off-label" reduz a chance de repetição de revascularização ao final de 1 ano, e também reduz significativamente as chances de morte ou infarto. Esses dados apóiam o uso de SF em pacientes com indicações "off-label".

A mais recente e completa análise de estudos randomizados e registros, nos quais os SF foram utilizados, foi publicada recentemente por Kirtane e cols.¹³. Um total de 22 estudos clínicos randomizados, que compreendiam 9.470 pacientes e, 34 estudos observacionais que compreendiam 182.901 pacientes foram incluídos nessa meta-análise abrangente.

Em relação à mortalidade, os autores avaliaram 21 estudos randomizados compreendendo 8.867 pacientes por um período médio de seguimento de 2,9 anos e observaram uma taxa de mortalidade similar (HR, 0,97; IC95%, 0,81-1,15; $p = 0,72$) ao comparar os resultados de pacientes que haviam recebido SF (Cypher™ ou Taxus™) com aqueles de pacientes que haviam recebido SNF. Também não havia diferença em mortalidade quando os pacientes eram divididos de acordo com o uso "on-label" (10 estudos, 4.818 pacientes) (HR, 1,05; IC95%, 0,84-1,30; $p = 0,69$) ou "off-label" (12 estudos, 4.049 pacientes) (HR, 0,84; IC95%, 0,62-1,13; $p = 0,24$). Assim, os SF Cypher™ e Taxus™ não estavam associados com um aumento na mortalidade durante esse período de seguimento de 2,9 anos. Em relação aos registros, 169.595 pacientes foram avaliados em 31 estudos, com uma população mais próxima do mundo real da cardiologia intervencionista e compreendendo pacientes "on-label" e "off-label". Houve uma redução de 22% na mortalidade em um modelo de efeitos randômicos dos pacientes que haviam recebido SF quando comparados àqueles tratados com SNF por um período médio de seguimento de 2,5 anos (HR, 0,78; IC95%, 0,71-0,86; $p < 0,001$). Apesar do fato de que havia um alto nível de heterogeneidade ($I^2 = 71\%$; $p < 0,001$), o benefício relativo dos SF vs SNF era consistente entre a maioria dos estudos, incluindo aqueles com mais de 1.000 pacientes, bem como aqueles com períodos de seguimento mais longos (≥ 2 anos).

Com relação à incidência de infarto do miocárdio nos mesmos estudos randomizados, nenhuma diferença foi

observada entre os pacientes tratados com SF ou SNF, mesmo quando os pacientes eram divididos de acordo com as indicações "on-label" e "off-label". Em 25 registros compreendendo 130.191 pacientes tratados, a incidência de infarto do miocárdio mostrou uma redução de 13% entre aqueles que haviam recebido SF em um efeito randômico (HR, 0,87; IC95%, 0,78-0,97; $p = 0,014$). Mais uma vez, havia um alto nível de heterogeneidade ($I^2 = 60,3\%$; $p < 0,001$), entretanto, os resultados foram consistentes entre a maioria dos estudos, incluindo aqueles com mais de 1.000 pacientes, bem como aqueles com períodos de seguimento mais longos (≥ 2 anos).

Finalmente, a necessidade de revascularização do vaso-alvo nos estudos clínicos randomizados apresentou uma redução de 55% (HR, 0,45; IC95%, 0,37-0,54; $p < 0,001$), favorecendo o uso dos SF durante um período médio de seguimento de 3,2 anos. A redução na taxa de re-intervenção foi de 47% em pacientes do grupo "on-label" por um período médio de seguimento de 4,2 anos (HR, 0,53; IC95%, 0,43-0,65; $p < 0,01$) e 62% no grupo "off-label" por um período médio de seguimento de 1,6 anos (HR, 0,38; IC95%, 0,27-0,52; $p < 0,001$). Em registros que avaliaram a necessidade de re-intervenção, a redução atingiu 46% em 74.154 pacientes acompanhados por um período médio de 2,2 anos, um achado novamente favorável ao uso dos SF (HR, 0,54; IC95%, 0,48-0,61; $p < 0,001$). Havia também um alto nível de heterogeneidade ($I^2 = 69,7\%$; $p < 0,001$), entretanto, os resultados foram consistentes entre a maioria dos estudos, incluindo aqueles com mais de 1.000 pacientes, bem como aqueles com períodos de seguimento mais longos (≥ 2 anos).

Em conclusão, como destacado nas Tabelas 1 e 2, essa importante meta-análise mostrou que em 22 estudos randomizados, compreendendo 9.470 pacientes tratados com SF ou SNF e acompanhados por mais de 2 anos, reduções não-significantes de 3% em mortalidade e 6% na incidência de infarto do miocárdio foram observadas com SF, enquanto a redução na taxa de re-intervenção (55%) foi altamente significativa. Entre os registros, que compreendiam 182.091 pacientes, reduções significantes de 22% na mortalidade, 13% no infarto do miocárdio e 46% na taxa de revascularização de vaso-alvo foram observadas em pacientes que receberam SF.

A experiência brasileira

Um importante registro brasileiro é o registro chamado DESIRE, que representa a experiência do Hospital do Coração, em São Paulo, Brasil¹⁴. Esse registro compreende 2.084 pacientes tratados predominantemente com o *stent* Cypher™ (83,5%). Durante um período médio de seguimento de 2,6 anos, a incidência de revascularização de vaso-alvo foi de 3,3%, a de trombose no *stent* foi de 1,6%, e a de eventos cardíacos maiores foi de 8,5% (morte cardíaca, infarto do miocárdio não-fatal, e re-intervenção de vaso-alvo), portanto similares aos desfechos relatados nos estudos internacionais.

No InCor analisamos em nosso banco de dados 3.200 pacientes que receberam um implante de *stent*, entre setembro de 1998 e Maio de 2002, incluindo 2.250 que receberam SNF e, entre maio de 2002 e setembro de 2006, incluindo 910 que receberam SF¹⁵. Esses pacientes foram acompanhados com o objetivo primário de avaliar a mortalidade. A população que recebeu o SF era mais velha

Tabela 1 - Principais achados das meta-análises de estudos clínicos randomizados¹³

		Estudos, n	Pacientes, n	Mediana do seguimento, a	Efeitos randômicos	P
Mortalidade	Geral	21	8.867	2,9	0,97	0,72
	Estudos "on-label"	10	4.818	4,0	1,05	0,69
	Estudos "off-label"	12	4.049	1,5	0,84	0,24
IM	Geral	20	8.850	2,9	0,94	0,54
	Estudos "on-label"	9	4.318	4,4	1,03	0,82
	Estudos "off-label"	12	4.532	1,5	0,77	0,19
RVA	Geral	16	7.291	3,2	0,45	<0,001
	Estudos "on-label"	9	4.618	4,2	0,53	<0,01
	Estudos "off-label"	8	2.673	1,6	0,38	<0,001

IM - infarto do miocárdio; RVA - revascularização do vaso-alvo.

Tabela 2 - Principais achados das meta-análises de estudos observacionais¹³

		Estudos, n	Pacientes, n	Mediana do seguimento, a	Efeitos randômicos	P
Mortalidade	Geral	31	169.595	2,5	0,78	<0,001
IM	Geral	25	130.191	2,5	0,87	0,014
RVA	Geral	18	74.154	2,2	0,54	<0,001

IM - infarto do miocárdio; RVA - revascularização do vaso-alvo.

e também apresentava uma maior proporção de indivíduos diabéticos (33,6% vs 26,3%; $p < 0,01$). Além disso, o histórico de cirurgia de revascularização e intervenção coronariana foi mais prevalente entre esses pacientes, mas os SF foram utilizados menos frequentemente em pacientes com infarto agudo do miocárdio. A análise de todos os pacientes mostrou que a mortalidade não-ajustada ao final de 1,5 anos era maior no grupo utilizando *stents* não-farmacológicos (SNF) (HR, 0,66; IC95%, 0,45-0,95; $p = 0,025$). Contudo, a mortalidade não-ajustada foi similar nos dois grupos (HR, 1,06; IC95%, 0,73-1,55; $p = 0,8$), quando os pacientes com infarto agudo do miocárdio foram excluídos da análise.

Conclusão

Em resumo, a eficácia e segurança dos SF têm sido demonstradas em estudos randomizados e registros internacionais, sendo que esses estudos têm relatado dados progressivamente sólidos e confiáveis. Esses dados internacionais estão de acordo com os observados em nossa instituição, bem como com a experiência brasileira.

Além disso, a mensagem óbvia é que os dados de estudos

de registro são complementares aos de estudos randomizados, com os SF mostrando melhor desfecho angiográfico e clínico do que os SNF em uma ampla variação de artérias coronárias e características de lesões, sem aumento de eventuais complicações. Contudo, indubitavelmente, outras questões tais como terapia dupla contínua anti-plaquetária a longo-prazo (pelo menos 1 ano), anatomia e cenários clínicos devem ser levados em consideração quando a decisão entre o uso de SF ou SNF for tomada.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1994; 331: 496-501.
2. 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: 2082-9.
3. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrick G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1994; 331: 489-95.
4. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 2584-91.
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. Schomig A, Dibra A, Windecker S, Mehili J, Suárez de Lezo J, Kaiser C, et al. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 1373-80.
7. 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.
8. Stone GW, Ellis SG, Colombo A, Dawkins KD, Grube E, Cutlip DE, et al. Offsetting impact of thrombosis and restenosis on the occurrence of death and myocardial infarction after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation. *Circulation.* 2007; 115: 2842-7.
9. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1009-19.
10. 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.
11. Tu JV, Bowen J, Chiu M, Austin PC, He Y, Hopkins R, et al. Effectiveness and safety of drug-eluting stents in Ontario. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1393-402.
12. Marroquin OC, Selzer F, Mulukutla SR, Williams DD, Vlachos HA, Wilensky RL. A comparison of bare-metal and drug-eluting stents for "off-label" indications. *N Engl J Med.* 2008; 358: 342-52.
13. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation.* 2009; 119: 3198-206.
14. Sousa A, Costa Jr RC, Moreira AC, Cano MMC, Costa RA, Pavanello R, et al. Long-term clinical outcomes of the drug-eluting stents in the real world (DESIRE) registry. *J Interv Cardiol.* 2008; 21: 307-14.
15. Campos CAHMC, Ribeiro EE, Lemos PA, Falcão JL, Spadaro AG, Kajita L, et al. Perfil de segurança dos *stents* farmacológicos nas síndromes coronárias agudas: dados do registro INCOR. *Rev Bras Cardiol Invas.* 2008; 16: 289-94.