

Segurança e eficácia dos *stents* farmacológicos eluidores de biolimus com polímero biodegradável: análise do registro EINSTEIN (Evaluation of Next-generation drug-eluting STEnt IN patients with coronary artery disease)

Safety and efficacy of biolimus-eluting stent with biodegradable polymer: insights from EINSTEIN (Evaluation of Next-generation drug-eluting STEnt IN patients with coronary artery disease) Registry

Cristiano Freitas de Souza¹, Anwar Mohamed El Mouallem¹, Fábio Sândoli de Brito Júnior¹, Alexandre Antônio Cunha Abizaid¹, Breno Oliveira Almeida¹, Amanda Gonçalves Almeida¹, Teresa Cristina Dias Cunha Nascimento¹, Marco Antonio Perin¹, Adriano Caixeta¹

RESUMO

Objetivo: Avaliar a incidência de eventos adversos cardíacos maiores (morte cardíaca, infarto agudo do miocárdio ou necessidade de nova revascularização do vaso-alvo) em 1 ano em pacientes do “mundo real”. **Métodos:** O registro EINSTEIN é um estudo observacional prospectivo, unicêntrico, que incluiu consecutivamente 103 pacientes (152 lesões) tratados com o *stent* Biomatrix™, eluidor de biolimus A9 e polímero biodegradável. **Resultados:** A média das idades foi de 65,0±12,4 anos; o gênero masculino representou 83,5% dos pacientes; e 37,9% deles eram diabéticos. Em 1 ano, eventos adversos cardíacos maiores ocorreram em 11,7% dos pacientes, incluindo 2,9% de morte cardíaca, 4,9% de infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST e 3,9% de revascularização do vaso-alvo. Trombose de *stent* esteve presente em apenas 1% (1 paciente) após o seguimento clínico de 1 ano. **Conclusão:** O presente registro sugere que os novos *stents* farmacológicos eluidores de biolimus A9 com polímero biodegradável são seguros e eficazes em pacientes da prática clínica diária, com baixas taxas de eventos adversos cardíacos maiores no longo prazo.

Descritores: Materiais biocompatíveis; Stents farmacológicos; Sistemas de liberação de medicamentos; Polímeros/síntese química; Sirolimo/análogos & derivados; Doença da artéria coronariana/terapia

ABSTRACT

Objective: To evaluate the incidence of major adverse cardiac events (cardiac death, or acute myocardial infarct, or target vessel

revascularization) at one year in “real world” patients. **Methods:** The EINSTEIN registry is an observational, prospective, single center study that consecutively included 103 patients (152 lesions) treated with the Biomatrix™ stent, a biolimus A9-eluting stent with biodegradable polymer. **Results:** The mean age was 65.0±12.4 years; male gender represented 83.5% of the patients; and 37.9% of them were diabetic. At one-year, major adverse cardiac events occurred in 11.7% of the patients, including 2.9% of cardiac death, 4.9% of with non ST- segment elevation acute myocardial infarction, and 3.9% of target vessel revascularization. Stent thrombosis occurred in only 1% (1 patient) at one-year follow-up. **Conclusion:** The present Registry suggests that new generation biolimus A9 drug-eluting stents are safe and effective in a “real world”, all-comers patients, showing low rates of major cardiac adverse events on long-term follow-up.

Keywords: Biocompatible events; Pharmacological stents; Drug-delivery systems; Polymers/chemical synthesis; Sirolimus/analogues & derivatives; Coronary artery disease/therapy

INTRODUÇÃO

Desde sua incorporação na prática médica, há uma década, os *stents* farmacológicos (SF) tiveram seu uso difundido em diversos cenários clínicos e anatômicos, devido à redução consistente nas taxas de reestenose. Comparados aos *stents* não farmacológicos, os SF de

Trabalho realizado no Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

¹ Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: Adriano Caixeta – Hospital Israelita Albert Einstein, Cardiologia Intervencionista – Avenida Albert Einstein, 627/701 – Morumbi – CEP: 05652-900 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: (11) 2151-0434 – E-mail: adriano.caixeta@einstein.br

Data de submissão: 18/1/2013 – Data de aceite: 13/8/2013

Conflito de interesse: não há.

primeira geração foram eficazes em reduzir a hiperplasia neointimal com consequente redução da perda luminal tardia e reestenose binária⁽¹⁻³⁾. Subsequentemente, entretanto, pôde-se constatar um aumento nos índices de trombose tardia e muito tardia⁽⁴⁻⁶⁾. Apesar do mecanismo dos eventos trombóticos ainda não estarem totalmente elucidados, a reação de hipersensibilidade secundária à presença permanente de um polímero é uma das potências variáveis nessa complexa equação^(7,8). Nesse contexto, surgiram os SF de nova geração, como o Biomatrix™ (Biosensors International, Morges, Suisse). Uma de suas principais características é a presença de um polímero biodegradável composto por ácido polilático. Esse polímero é aplicado unicamente na face abluminal do *stent*, após a total liberação do fármaco, e metabolizado nas substâncias inócuas ácido carbônico e água. O Biomatrix™ carrega o fármaco biolimus A9, que é um composto imunossupressor e antiproliferativo da mesma família do sirolimus, porém com solubilidade dez vezes maior quando comparado a este. No estudo randomizado LEADERS, o *stent* Biomatrix™ mostrou ser mais seguro que o SF de primeira geração Cypher™⁽⁹⁾. No entanto, resultados clínicos de longo prazo utilizando *stent* Biomatrix™ em pacientes do “mundo real” são escassos.

OBJETIVO

O objetivo primário do registro EINSTEIN (*Evaluation of Next-generation drug-eluting STent IN patients with coronary artery disease*) é avaliar a incidência de eventos adversos cardíacos maiores definidos como a ocorrência combinada de morte de origem cardíaca, infarto agudo do miocárdio ou necessidade de revascularização do vaso-alvo relacionados ao *stent* Biomatrix™ aos 30 dias, 6 meses, 12 meses e anualmente até 3 anos de acompanhamento. Os objetivos secundários consistiram de: (1) sucesso do procedimento, definido como o sucesso técnico com estenose residual $\leq 30\%$; (2) ocorrência de eventos adversos cardíacos maiores na fase intra-hospitalar; (3) eventos individuais de óbito, infarto agudo do miocárdio, necessidade de revascularização do vaso-alvo e trombose de *stent* aos 30 dias, 6 meses e 12 meses.

MÉTODOS

Casística e desenho do estudo

O presente estudo consistiu no registro prospectivo e unicêntrico de pacientes consecutivos e não selecionados, avaliando o padrão de uso atual e os resultados clínicos de 12 meses com o *stent* eluidor de biolimus A9 Biomatrix™. Durante o período de outubro de 2008 a dezembro de 2010, 103 pacientes com 152 lesões coro-

nárias foram tratados com o *stent* Biomatrix™ no setor de Cardiologia Intervencionista do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), em São Paulo. Destes, 101 (98,0%) completaram 1 ano de seguimento, representando o objeto de análise deste manuscrito. Com o intuito de representar a prática clínica diária, os critérios de inclusão foram permissivos, incluindo todos os pacientes submetidos à angioplastia de rotina ou de emergência com idade >18 anos. Por tratar-se de análise observacional e retrospectiva de banco de dados, o comitê de ética dispensou a necessidade de assinatura do termo de consentimento. O protocolo do registro foi aprovado pelo Comitê de Ética do HIAE nº 11/1530 (CAAE: 0038.0.028.000-11).

Procedimento de intervenção coronária e protocolo de antiagregação

O protocolo antiplaquetário consistiu na utilização de ácido acetilsalicílico (AAS) e clopidogrel ou prasugrel previamente ao implante do *stent*. Após o procedimento, a recomendação era manter o AAS na dose de 100mg/dia por tempo indefinido e o clopidogrel na dose de 75mg/dia ou prasugrel na dose de 10mg/dia, por um período mínimo de 12 meses, seguindo a prática clínica corrente. Em relação ao procedimento terapêutico, a técnica e o número de *stents* implantados ficava a cargo do operador responsável.

Definições

As seguintes definições foram aplicadas aos eventos cardíacos referidos acima. Morte cardíaca foi considerada qualquer morte que não pudesse ser atribuída à causa não cardíaca. Infarto do miocárdio foi considerado quando ao menos um dos seguintes critérios esteve presente: elevação de CPK-MB superior a três vezes o limite superior da normalidade; eletrocardiograma com evidência de nova onda-Q patológica (durante 0,04 segundos ou mais) em pelo menos duas leituras contíguas com CPK-MB positiva. Reintervenção do vaso-alvo foi definida como qualquer tentativa ou realização com sucesso de reintervenção percutânea ou cirúrgica do vaso-alvo. As definições de trombose de *stent* seguiram aquelas propostas pelo *Academic Research Consortium* (ARC), sendo classificada em definitiva (trombo detectado e angiograficamente confirmado em qualquer *stent* colocado no vaso-alvo ou quando a confirmação patológica de trombose aguda em paciente com síndrome coronária aguda for feita), provável (trombose de *stent* definida como qualquer morte inexplicável dentro de 30 dias, ou como infarto do miocárdio do vaso-alvo sem confirmação angiográfica de trombose, ou outra lesão

culpada identificável) e possível (trombose de *stent* definida como morte inexplicável após 30 dias)⁽¹⁰⁾.

O seguimento clínico foi realizado por meio de entrevista por telefone ou visita médica aos 30 dias, 6 meses, 12 meses e então anualmente após o procedimento de implante do *stent* Biomatrix™.

Coleta e gerenciamento dos dados

A elaboração e a implementação do registro ficaram sob responsabilidade do setor de Intervenção Cardiovascular do HIAE.

Análise estatística

Na análise estatística descritiva, as variáveis categóricas foram expressas como frequências absolutas e percentuais. As variáveis contínuas foram expressas como média \pm desvio-padrão. As análises de sobrevida foram representadas de acordo com as curvas de Kaplan-Meier e, para a comparação entre os grupos, utilizou-se o teste estatístico de log-rank. O valor de *p* foi considerado significativo quando $<0,05$. Para realizar tais análises, foi utilizado o pacote estatístico *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) 13.0.

Tabela 1. Características clínicas, fatores de risco, apresentação clínica e medicações adjuvantes

	n=103
Idade, anos	65,07 \pm 12,49
Gênero masculino, % (n/total)	83,5 (86/103)
Índice de massa corporal, kg/m ²	27,54 \pm 4,17
Hipertensão, % (n/total)	75,7 (78/103)
Hipercolesterolemia, % (n/total)	70,9 (73/103)
Tabagista, % (n/total)	25,2 (26/103)
Diabetes mellitus, % (n/total)	37,9 (39/103)
Insulino-dependente	5,8% (6/103)
IAM prévio, % (n/total)	12,6 (13/103)
ATC prévia, % (n/total)	38,8 (40/103)
RM prévia, % (n/total)	18,4 (19/103)
Apresentação clínica, % (n/total)	
Angina estável/isquemia silenciosa	47,6 (49/103)
Síndrome coronariana aguda	52,4 (54/103)
Angina instável	23,3 (24/103)
IAM sem supra do segmento ST	17,5 (18/103)
IAM com supra do segmento ST	11,7 (12/103)
História familiar positiva para DAC, % (n/total)	33,0 (34/103)
Doença coronária, % (n/total)	
Uniarterial	36,9 (38/103)
Biarterial	33,0 (34/103)
Triarterial	30,1 (31/103)
Número de lesões por paciente	1,62 \pm 0,74
Uso de aspirina, % (n/total)	
Intra-hospitalar	56,3 (58/103)
30 dias	90,7 (78/86)
6 meses	90,4 (75/83)
1 ano	80,2 (77/96)
Uso de clopidogrel, % (n/total)	
Intra-hospitalar	43,7 (45/103)
30 dias	95,3 (82/86)
6 meses	92,8 (77/83)
1 ano	79,2 (76/96)

IAM : infarto agudo do miocárdio; ATC: angioplastia transluminal coronária; RM: revascularização do miocárdio; DAC: doença arterial coronária.

Tabela 2. Características angiográficas iniciais

	n=152
Artéria tratada, % (n/total)	
Descendente anterior	49,7 (75/151)
Coronária direita	18,5 (28/151)
Circunflexa	23,8 (36/151)
Ponte safena	6,6 (10/151)
Ponte mamária	0,7 (1/151)
Tronco da coronária não protegida	0,7 (1/151)
Local da lesão, % (n/total)	
Ostial	13,8 (21/152)
Proximal	49,3 (75/152)
Média	23,7 (36/152)
Distal	13,2 (20/152)
Tipo da lesão, % (n/total)	
Estenose de novo	87,3 (131/150)
Reestenose intra- <i>stent</i>	12,7 (19/150)
Valores de referência iniciais do vaso-alvo	
Diâmetro de referência do vaso, mm	2,43 \pm 0,60 (n=148)
Diâmetro luminal mínimo, mm	0,94 \pm 0,54 (n=145)
Diâmetro de estenose, %	62,41 \pm 20,41 (n=148)
Extensão da lesão, mm	17,40 \pm 11,91 (n=137)
Características do vaso-alvo, % (n/total)	
Angulação >45°	6,6 (10/152)
Angulação 45-90°	4,6 (7/152)
Angulação >90°	2,0 (3/152)
Trombo prévio	5,9 (9/152)
Tortuosidade moderada/grave	6,6 (10/152)
Calcificação moderada/grave	23,7 (36/152)
Ulceração	2,0 (3/152)
Flap intimal	2,0 (3/152)
Ectasia	1,3 (2/152)
Bifurcação	16,4 (25/152)
TIMI prévio, % (n/total)	
0/1	7,9 (12/152)
2	6,6 (10/152)
3	84,2 (128/152)

TIMI: thrombolysis in myocardial infarction.

RESULTADOS

Características clínicas e do procedimento

As características clínicas iniciais são apresentadas na tabela 1. A média de idade da população foi de $65,0 \pm 12,4$ anos, com predomínio do gênero masculino (83,5%). Dentre os fatores de risco para doença arterial coronária (DAC), ressaltam-se elevada prevalência de *diabetes mellitus* (37,9%), hipertensão arterial sistêmica (75,7%) e hipercolesterolemia (70,9%). A apresentação clínica mais prevalente foi de angina estável/isquemia silenciosa (47,6%), seguida de angina instável (23,3%). Angioplastia primária no infarto agudo do miocárdio (IAM) foi realizada em 11,7% dos pacientes.

Dados relativos ao procedimento terapêutico, assim como características angiográficas das lesões tratadas estão descritas nas tabelas 2 e 3. A maioria dos pacientes tratados era multiarterial (63%), incluindo um terço dos pacientes com DAC triarterial. O tratamento incluiu lesões *de novo*, reestenose intra-*stent* (12,7%) e o tratamento de lesões de bifurcação (16,4%).

Tabela 3. Características angiográficas pós-procedimento

	n = 152
Fatores relacionados ao procedimento	
Diâmetro do <i>stent</i> , mm	$3,09 \pm 0,43$ (n=148)
Comprimento total do <i>stent</i> , mm	$23,19 \pm 11,97$ (n=148)
Razão de comprimento do <i>stent</i> por comprimento da lesão, mm/mm	$1,57 \pm 0,76$ (n=119)
Número de <i>stents</i> por lesão	$1,16 \pm 0,50$ (n=152)
Valores de referência finais do vaso-alvo	
Diâmetro de referência do vaso, mm	$2,91 \pm 0,61$ (n=148)
Diâmetro luminal mínimo, mm	$2,23 \pm 0,58$ (n=148)
Diâmetro da estenose, %	$23,41 \pm 9,77$ (n=148)
Diâmetro luminal mínimo intra- <i>stent</i> , mm	$2,48 \pm 0,53$ (n=148)
Diâmetro de estenose intra- <i>stent</i> , %	$15,57 \pm 7,21$ (n=148)
TIMI final, % (n/total)	
0/1	1,3 (2/152)
2	0,7 (1/152)
3	98,0 (149/152)
Achados finais da lesão alvo, % (n/total)	
Trombo	0,0 (0/152)
Embolização distal	0,7 (1/152)
Oclusão aguda	0,0 (0/152)
<i>No reflow</i>	0,0 (0/152)
Perfuração	0,7 (1/152)
Dissecção	0,7 (1/152)

TIMI: *thrombolysis in myocardial infarction*.

Seguimento clínico

Dados relativos ao seguimento intra-hospitalar, de 30 dias e 12 meses após o procedimento índice foram obtidos de 98% dos pacientes por meio de consulta ambulatorial ou contato telefônico. Na tabela 4, estão descritos os achados para cada período do primeiro ano de seguimento.

Tabela 4. Seguimento intra-hospitalar, 30 dias e 12 meses e os respectivos eventos cumulativos

	% (n/total)
Intra-hospitalar	
EACM	4,9 (5/103)
Óbito	1,0 (1/103)
Cardíaco	1,0 (1/103)
Não cardíaco	0,0 (0/103)
IAM	3,9 (4/103)
Sem supra do segmento ST	3,9 (4/103)
Com supra do segmento ST	0,0 (0/103)
RM	0,0 (0/103)
Do vaso-alvo	0,0 (0/103)
Do vaso não alvo	0,0 (0/103)
Trombose de <i>stent</i>	1,0 (1/103)
AVC	0,0 (0/103)
Complicações vasculares	0,0 (0/105)
30 dias	
EACM	5,8 (6/103)
Óbito	1,9 (2/103)
Cardíaco	1,9 (2/103)
Não cardíaco	0,0 (0/103)
IAM	3,9 (4/103)
RM	1,0 (1/103)
Do vaso-alvo	0,0 (0/103)
Da lesão alvo	0,0 (0/103)
Do vaso não alvo	1,0 (1/103)
Trombose de <i>stent</i>	1,0 (1/103)
AVC	0,0 (0/103)
12 meses	
EACM	11,7 (12/103)
Óbito	5,8 (6/103)
Cardíaco	2,9 (3/105)
Não cardíaco	2,9 (3/105)
IAM	4,9 (5/103)
RM	6,8 (7/103)
Do vaso-alvo	3,9 (4/103)
Da lesão alvo	3,9 (4/103)
Do vaso não alvo	2,9 (3/103)
Trombose de <i>stent</i>	1,0 (1/103)
AVC	1,0 (1/103)

EACM: eventos adversos cardíacos maiores; IAM: infarto agudo do miocárdio; RM: revascularização do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral.

Após 12 meses de seguimento clínico, foram detectados eventos adversos cardíacos maiores (EACM) em 12 pacientes, 6 óbitos (3 de origem cardíaca e 3 de origem não cardíaca), 5 casos de IAM sem supradesnivelamento do segmento ST e nova revascularização do vaso-alvo (RVA) em quatro pacientes. Entretanto, é fundamental destacar a baixa incidência de trombose de *stent*, tendo sido diagnosticado apenas um caso após o primeiro ano do implante do *stent*. Esse único caso ocorreu nas primeiras 24 horas após a angioplastia (trombose aguda), não tendo ocorrido nenhum caso de trombose tardia e/ou muito tardia.

Na figura 1, observa-se a curva de Kaplan-Meier demonstrando a sobrevida livre de eventos em todos os

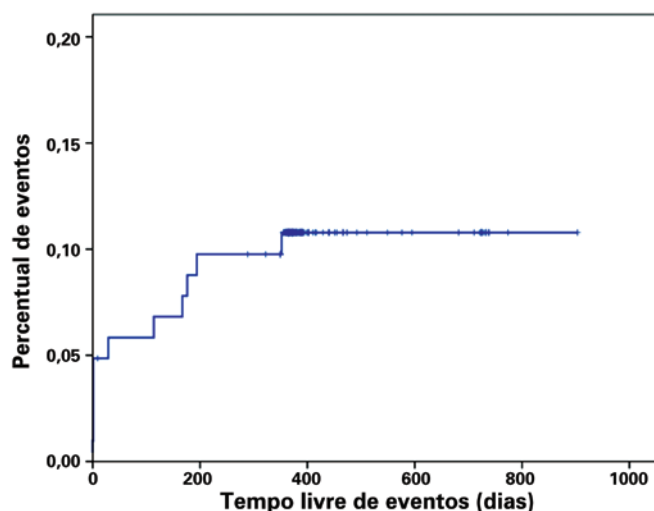


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier demonstrando a taxa de eventos em todos os pacientes

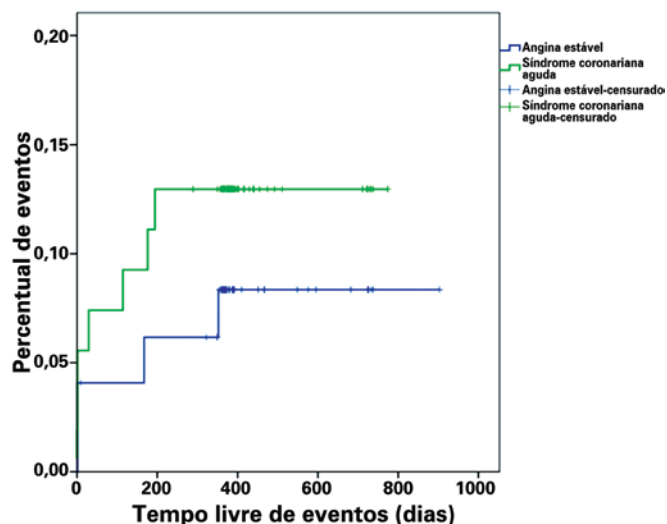


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier demonstrando a taxa de eventos no grupo de pacientes com angina estável e síndrome coronária aguda

pacientes do estudo. Cabe ressaltar a diferença encontrada, ainda que sem significância estatística, quanto à sobrevida livre de eventos entre os grupos de apresentação síndrome coronária aguda e angina estável (87,0% versus 91,8%; $p=0,43$) (Figura 2). Com relação ao padrão de distribuição da doença coronária (uniarterial ou multiarterial), ressalta-se o padrão similar, não havendo diferença em termos de sobrevida livre de eventos entre os dois grupos (89,5% versus 89,2%; $p=0,97$) (Figura 3).

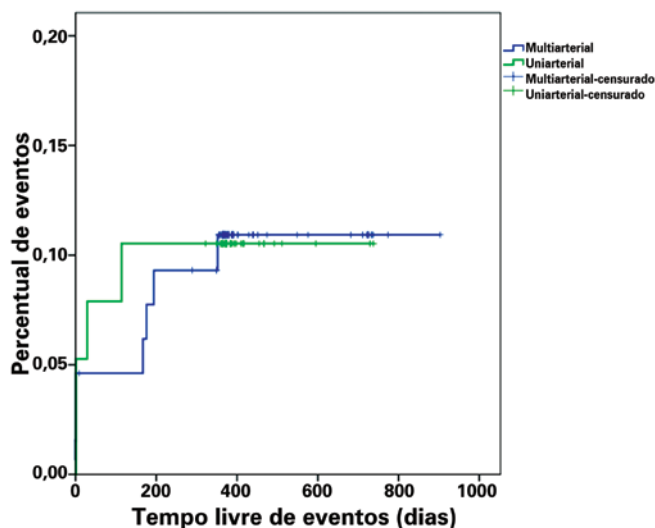


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier demonstrando a taxa de eventos no grupo uniarterial e multiarterial

DISCUSSÃO

Os resultados do presente manuscrito corroboram e adicionam novos dados àqueles já publicados anteriormente sobre a utilização do *stent* eluidor de biolimus A9 BiomatrixTM (9,11-17). Os principais achados deste registro são: em uma população de pacientes consecutivos do “mundo real”, incluindo pacientes de alta complexidade clínica (diabéticos) e anatômica (multiarterias, bifurcações, lesões reestenóticas e IAM com supradesnivelamento do segmento ST), o *stent* eluidor de biolimus A9 apresenta-se seguro e eficaz no seguimento de longo prazo.

A presença de um polímero durável e pouco biocompatível nos SFs de primeira geração esteve associado à inflamação e à reação de hipersensibilidade vascular, ao comprometimento do processo de re-endozelização e, importante, à trombose tardia e morte. O biolimus é um análogo sintético do sirolimus, com uma lipofilicidade dez vezes superior a este e com similar potência antiproliferativa. O polímero de ácido

polilático é aplicado apenas na superfície abluminal e, após a total liberação do fármaco, é completamente dissolvido em gás carbônico e água em um período de 6 a 9 meses. Essas vantagens farmacodinâmicas e de bioengenharia o tornam, em tese, uma plataforma mais segura que os polímeros duráveis utilizados nos SFs convencionais. O estudo de fase II STEALTH⁽¹¹⁾ conduzido por Grube et al. foi o primeiro trabalho a avaliar a segurança e a eficácia do *stent* Biomatrix™. De forma randomizada e duplo-cega, o estudo incluiu 120 pacientes e chegou a resultados extremamente favoráveis ao grupo Biomatrix™ (perda luminal tardia intra-*stent* de 0,26mm) quando comparado ao grupo controle (0,74mm). A sobrevida livre de eventos aos 6 meses foi similar entre os dois grupos. Esses primeiros resultados impulsionaram o desenvolvimento do programa clínico LEADERS⁽⁹⁾, que randomizou, de maneira prospectiva, 1.707 pacientes em dez centros na Europa. Nesse estudo, a segurança e a eficácia do *stent* Biomatrix™ (grupo BES) foram comparadas as de um *stent* de primeira geração eluidor de sirolimus com polímero durável (Cypher SELECT™, Cordis, Miami Lakes, FL, USA). Aos 9 meses, as taxas de EACM (morte cardíaca, IAM ou RVA) no grupo BES foi estatisticamente não inferior às do *stent* eluidor de sirolimus (SES). Além disso, o BES foi não inferior ao SES em relação ao percentual de diâmetro de estenose intra-*stent* (20,9% versus 23,3%) no mesmo período. Neste estudo, é importante ressaltar as taxas similares de trombose definitiva de *stent* tanto aguda e subaguda (1,6% para o BES versus 1,6% para o SES) quanto tardia e muito tardia (0,2% para o BES versus 0,5% para o SES). A presente análise demonstra taxas de eventos isquêmicos similares aos resultados do estudo LEADERS, a despeito da maior inclusão de pacientes diabéticos (1/3 versus 25% de diabéticos no estudo LEADERS), presença de IAM com supradesnivelamento de segmento ST e vasos de fino calibre (2,4mm versus 2,6mm no LEADERS). De nota, observa-se apenas um caso de trombose subaguda do *stent* (relacionada ao procedimento) e nenhum caso de trombose tardia e/ou muito tardia. Assim, apesar do pequeno número de paciente incluídos neste registro, o presente estudo sugere que essa plataforma de *stent* com polímero biodegradável é segura em pacientes de alto risco no longo prazo.

Entretanto, como o risco de trombose de SF de primeira geração sofre possivelmente um incremento a partir do primeiro ano do implante, dados de seguimento mais longos seriam necessários para confirmar a não inferioridade e/ou superioridade do polímero biodegradável. Dessa forma, com o seguimento de 4 anos do estudo LEADERS⁽¹²⁾, observou-se, mais uma vez, a não

inferioridade do *stent* eluidor de biolimus em relação ao desfecho primário para o BES (18,7%) versus o SES (22,6%). Adicionalmente, houve uma redução de 38% no risco relativo de trombose de *stent* definitiva entre 1 e 4 anos no grupo BES quando comparado ao grupo SES. A maior segurança da plataforma Biomatrix™ utilizando o polímero biodegradável, quando comparada aos SF convencionais com polímero durável, pode estar relacionada a uma mais completa cobertura das hastes dos *stents* no longo prazo, como demonstrado em estudo com tomografia de coerência óptica⁽¹³⁾.

Importantemente, o *stent* Biomatrix™ também teve seu desempenho e sua segurança avaliados em subtipos específicos de pacientes. Quando os pacientes foram divididos de acordo com o Syntax Score (SX) em 3 grupos (SX baixo se ≤ 8 , SX médio se >8 e ≤ 16 e SX alto se >16), observaram-se as seguintes taxas de EACM após 2 anos de seguimento: 9,4% para SX baixo, 12,0% para SX médio e 18,4% para SX alto ($p < 0,01$). Apesar da taxa de óbito cardíaco nos pacientes com SX alto ser significativamente maior quando comparada aos outros dois grupos (7% versus 2,4% versus 1,8%), foi possível evidenciar que, nesse subgrupo de pacientes de maior complexidade anatômica, aqueles tratados com BES apresentaram taxas significativamente menores de óbito cardíaco quando comparados ao grupo tratado com SES⁽¹⁴⁾. Por outro lado, na análise de pacientes com vasos de pequeno calibre (diâmetro do vaso $< 2,75$ mm), não houve diferença significativa nas taxas de EACM e nas taxas de RVA quando comparados os dois grupos⁽¹⁵⁾. Finalmente, na análise de subgrupo de pacientes com IAM com supradesnivelamento do segmento ST, houve redução significativa de EACM nos pacientes tratados com BES comparado àqueles com SES (8,1% versus 19,3%)⁽¹⁶⁾.

Soares Junior et al.⁽¹⁷⁾ publicaram resultados similares aos encontrados na presente análise após seguimento clínico médio de 243 dias em 100 pacientes (164 lesões) tratados com *stent* Biomatrix™. Nesse grupo de pacientes, o desfecho primário ocorreu em 9% dos pacientes (óbito cardíaco em 4%, IAM não fatal em 2% e RVA em 3%) e a taxa de trombose de *stent* encontrada foi de 1%. Dessa maneira, como o presente estudo, não foram observadas trombozes tardias ou muito tardias nessa coorte de pacientes.

Recentemente, o estudo COMPARE II⁽¹⁸⁾ evidenciou a segurança e a eficácia dos SF eluidores de biolimus com polímero biodegradável Nobori™ (Terumo Corporation, Tokyo, Japan) comparado aos SF convencionais de nova geração utilizando o everolimus e o polímero durável (Xience V™, Abbot Vascular, Santa Clara, CA, USA). Os resultados de segurança positivos

do *stent* eluidor de biolimus deste estudo abrem uma nova perspectiva para a estratégia de dupla antiagregação plaquetária <1 ano, mesmo envolvendo pacientes de mais alto risco.

O presente estudo apresenta as seguintes limitações. Trata-se de estudo observacional, realizado em um único centro e sem um controle ativo comparativo. O número de pacientes incluídos foi pequeno e as conclusões são apenas exploratórias, necessitando estudos comprobatórios futuros. A inclusão de pacientes ficou a critério dos operadores, por isso não foi possível afastar a possibilidade de viés de seleção na escolha do *stent* no momento do procedimento. Finalmente, o tempo de seguimento clínico ainda foi curto; a maioria dos paciente possuía seguimento superior a 1 ano. Portanto, os dados de segurança e eficácia não podem ser extrapolados aos de um acompanhamento de maior longo prazo.

CONCLUSÕES

Os novos *stents* farmacológicos eluidores de biolimus A9 com polímero biodegradável são seguros e eficazes em pacientes da prática clínica diária do “mundo real”, incluindo aqueles com alta complexidade clínica e anatômica, apresentando baixas taxas de eventos isquêmicos no longo prazo.

AGRADECIMENTO

Estudo financiado parcialmente pela Bioassist Medical LTDA, para análise angiográfica quantitativa.

REFERÊNCIAS

- Schwietz T, Ehrlich JR, De Rosa S, Fichtlscherer S, Schachinger V, Baier G, et al. Prognostic impact of using drug-eluting-stents on outcome and strategy in multivessel PCI: Data from the Frankfurt MV-PCI registry. *J Cardiol*. 2013;61(1):38-43.
- Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. 2012;125(23):2873-91.
- Yeh RW, Normand SL, Wolf RE, Jones PG, Ho KK, Cohen DJ, et al. Predicting the restenosis benefit of drug-eluting versus bare metal stents in percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2011;124(14):1557-64.
- Camenzind E, Wijns W, Mauri L, Kurowski V, Parikh K, Gao JP, Boersma E, Vranckx P, McFadden E, Serruys PW, O'Neil WW, Jorissen B, Van Leeuwen F, Steg PG; PROTECT Steering Committee and Investigators. Stent thrombosis and major clinical events at 3 years after zotarolimus-eluting or sirolimus-eluting coronary stent implantation: a randomised, multicentre, open-label, controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9851):1396-405.
- Karjalainen PP, Nammas W, Ylitalo A. Late stent thrombosis of a second-generation drug-eluting stent. *J Invasive Cardiol*. 2012;24(10):E225-7.
- Räber L, Magro M, Stefanini GG, Kalesan B, van Domburg RT, Onuma Y, et al. Very late coronary stent thrombosis of a newer-generation everolimus-eluting stent compared with early-generation drug-eluting stents: a prospective cohort study. *Circulation*. 2012;125(9):1110-21.
- Chen JP, Hou D, Pendyala L, Goudevenos JA, Kounis NG. Drug-eluting stent thrombosis: the Kounis hypersensitivity-associated acute coronary syndrome revisited. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(7):583-93.
- Siddiqi OK, Faxon DP. Very late stent thrombosis: current concepts. *Curr Opin Cardiol*. 2012;27(6):634-41.
- Windecker S, Serruys PW, Wandel S, Buszman P, Trznadel S, Linke A, et al. Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomized non-inferiority trial. *Lancet*. 2008;372(9644):1163-73.
- Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Academy Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials. A case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344-51.
- Grube E, Hauptmann KE, Buellesfeld L, Lim V, Abizaid A. Six-month results of a randomized study to evaluate safety and efficacy of a Biolimus A9 eluting stent with a biodegradable polymer coating. *EuroIntervention*. 2005;1(1):53-7.
- Stefanini GG, Kalesan B, Serruys PW, Heg D, Buszman P, Linke A, et al. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378(9807):1940-8.
- Barlis P, Regar E, Serruys PW, Dimopoulos K, van der Giessen WJ, van Geuns RJ, et al. An optical coherence tomography study of a biodegradable vs. durable polymer-coated limus-eluting stent: a LEADERS trial sub-study. *Eur Heart J*. 2010;31(2):165-76.
- Wykrzykowska JJ, Garg S, Onuma Y, de Vries T, Morel MA, van Es GA, et al. Implantation of the biodegradable polymer biolimus-eluting stent in patients with high SYNTAX score is associated with decreased cardiac mortality compared to a permanent polymer sirolimus-eluting stent: two year follow-up results from the “all-comers” LEADERS trial. *EuroIntervention*. 2011;7(5):605-13.
- Wykrzykowska JJ, Serruys PW, Onuma Y, de Vries T, van Es GA, Buszman P, et al. Impact of vessel size on angiographic and clinical outcomes of revascularization with biolimus-eluting stent with biodegradable polymer and sirolimus-eluting stent with durable polymer the LEADERS trial substudy. *JACC CardiovascInterv*. 2009;2(9):861-70.
- Raber L, Kelbaek H, Ostojic M, Baumbach A, Heg D, Tuller D, et al. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA*. 2012;308(8):777-87.
- Soares Junior RS, Majeski JD, Carnieto NM, Zulliani MF, Lapa GA, Bavaresco SA, et al. Resultados da intervenção coronária percutânea com o stent Biomatrix™ em pacientes não-selecionados. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2011;19(1):40-6.
- Smits P, van Boven AJ, Valdes M, Serra A, Goy JJ, Voudris V, et al. TCT-573 Randomized comparison of Biolimus-eluting (Nobori) and Everolimus-eluting (Xience/Promus) stents in patients with multivessel coronary artery disease: 12-month follow-up data from COMPARE II study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(17_S).