

# Avaliação do Stent Coronário Eluidor de Everolimus XIENCE™ V na População Feminina Latino-Americana do Estudo de Braço Único SPIRIT Women: Acompanhamento Clínico de Um Ano

Liliana Grinfeld<sup>1</sup>, Carla R. Agatiello<sup>2</sup>, Alexandre Abizaid<sup>3</sup>, Jorge Belardi<sup>4</sup>, Pedro Lemos<sup>5</sup>, Marcos Marino<sup>6</sup>, José M. Torres Viera<sup>7</sup>, Marianne Stuteville<sup>8</sup>, Florencia Rolandi<sup>9</sup>, Cécile Dorange<sup>10</sup>, Marie Claude Morice<sup>11</sup>

## RESUMO

**Introdução:** Os estudos com stents farmacológicos têm avaliado predominantemente populações masculinas de descendência europeia. O estudo de braço único SPIRIT Women avalia o stent eluidor de everolimus XIENCE™ V em lesões *de novo* complexas em uma população feminina do mundo real, incluindo pacientes latino-americanas. Esta análise permite compreender como essa população responde ao implante de stent, comparativamente a pacientes não-latino-americanas. **Métodos:** Das 1.572 pacientes matriculadas em 73 locais fora dos Estados Unidos, 138 (9%) foram recrutadas na Argentina, no Brasil e na Venezuela. **Resultados:** As lesões-alvo tinham diâmetro de referência do vaso entre 2,25 mm e 4 mm e extensão da lesão  $\leq 28$  mm. As características basais foram semelhantes entre os grupos, com exceção de maior prevalência de hipertensão arterial, infarto do miocárdio (IM) de parede anterior e história familiar de doença arterial coronária na coorte latino-americana. As lesões tendiam a ser mais complexas em mulheres latino-americanas, com menor diâmetro de referência do vaso-alvo, maior extensão da lesão, maior excentricidade e angulação e mais lesões tipo B2/C. Os eventos foram adjudicados de acordo com as definições do Academic Research Consortium. Em um ano, o desfecho combinado de morte por todas as causas, IM e revascularização do vaso-alvo (RVA) foi de 12,1% na população não-latino-americana e de 10,1% na população latino-americana ( $P = 0,58$ ). **Conclusões:** Em um ano, os baixos índices de eventos cardíacos adver-

## ABSTRACT

### Evaluation of the XIENCE™ V Everolimus-Eluting Coronary Stent System in the Female Latin American Population of the SPIRIT Women Single-Arm Study: One-year Clinical Follow-up Data

**Background:** Drug-eluting stent trials have predominantly examined male populations of European descent. SPIRIT Women single-arm study evaluates the XIENCE™ V everolimus-eluting stent in complex *de novo* lesions in a real world female population, including Latin American patients. This analysis provides an insight into how this population responds to stenting when compared to non-Latin American patients. **Methods:** Of the 1,572 patients enrolled from 73 non-US sites, 138 (9%) were recruited from Argentina, Brazil and Venezuela. **Results:** Target lesions had reference vessel diameter ranging between 2.25 mm and 4 mm and lesion length  $\leq 28$  mm. Baseline characteristics were similar between the groups, with exception to a higher prevalence of hypertension, anterior myocardial infarction (MI) and family history of coronary artery disease in the Latin American cohort. Lesions tended to be more complex in Latin American women with a smaller reference vessel diameter, longer lesion length, increased eccentricity and angulation, and more type B2/C lesions. Events were adjudicated according to the guidelines of the Academic Research Consortium. At 1 year, the composite endpoint of death, MI and target vessel revascularization (TVR) was

<sup>1</sup> Doutora. Chefe do Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista da Unidade de Cardiologia Invasiva do Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Médica. Cardiologista intervencionista da Unidade de Cardiologia Invasiva do Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup> Livre-docente. Diretor do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

<sup>4</sup> Médico. Diretor da Divisão de Cardiologia do Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

<sup>5</sup> Livre-docente. Diretor do Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

<sup>6</sup> Médico. Cardiologista intervencionista do Hospital Madre Teresa. Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>7</sup> Médico. Cardiologista clínico e intervencionista da Clínica Santa Sofia. Caracas, Venezuela.

<sup>8</sup> Cientista clínica. Funcionária da Abbott Vascular. Diegem, Bélgica.

<sup>9</sup> Médica. Cardiologista da Unidade de Cardiologia Clínica do Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

<sup>10</sup> Mestre em ciências. Funcionária da Abbott Vascular. Diegem, Bélgica.

<sup>11</sup> Médica. Chefe do Institut Cardiovasculaire Paris Sud. Paris, França.

**Correspondência:** Liliana Grinfeld. Hospital Italiano de Buenos Aires – Gascón 450 – PB 1181 – Buenos Aires, Argentina  
E-mail: liliana.grinfeld@gmail.com

Recebido em: 1º/5/2012 • Aceito em: 4/7/2012

sos, incluindo trombose do stent, falha da lesão-alvo, morte cardíaca, IM e RVA nas mulheres latino-americanas foram comparáveis aos das mulheres não-latino-americanas, apesar da maior complexidade das lesões. Esses resultados demonstram a segurança e a eficácia do stent XIENCE™ V nessa pequena coorte de pacientes latino-americanas, à semelhança do que é observado com populações maiores e mais variadas.

**DESCRITORES:** Doença da artéria coronariana. Stents farmacológicos. Mulheres. América Latina.

Fatores de risco ambientais e genéticos, como obesidade abdominal, diabetes, dislipidemia, tabagismo e hipertensão arterial, foram identificados como fatores predisponentes da população feminina latino-americana para um risco significativamente maior de eventos cardiovasculares. Os stents farmacológicos são amplamente aceitos na atualidade como terapia segura e eficaz para pacientes com doença arterial coronária. Os stents farmacológicos inibem a proliferação neointimal ao liberar localmente um agente antiproliferativo, reduzindo as taxas de reestenose e a necessidade de novos procedimentos de revascularização.<sup>1</sup>

O stent eluidor de everolimus XIENCE™ V (Abbott Vascular, Santa Clara, Estados Unidos) foi avaliado extensivamente no programa de estudos clínicos SPIRIT. O SPIRIT FIRST<sup>2</sup> e o SPIRIT II<sup>3</sup>, em que o XIENCE™ V foi avaliado, respectivamente, em comparação com o stent convencional MULTI-LINK VISION™ RX (Guidant Vascular Intervention, Santa Clara, Estados Unidos) e o stent eluidor de paclitaxel TAXUS™ (Boston Scientific, Natick, Estados Unidos), demonstraram a superioridade do primeiro em termos de perda tardia intrastent em 6 meses. Subsequentemente, essa melhora dos desfechos clínicos foi demonstrada em até 5 anos de evolução, no SPIRIT FIRST.<sup>4</sup> O SPIRIT III, principal estudo do programa, demonstrou a superioridade do XIENCE™ V em relação ao stent TAXUS™ em termos de perda tardia intrassegamento em 8 meses e a não-inferioridade para o desfecho secundário da falência do vaso-alvo em 9 meses.<sup>5</sup> Além disso, nesse estudo, os pacientes tratados com stent eluidor de everolimus tiveram sobrevivência livre de eventos significativamente melhor no acompanhamento de 2 anos em comparação com as pacientes que receberam o stent TAXUS™.<sup>6</sup>

Os estudos SPIRIT mencionados foram realizados predominantemente em populações masculinas de descendência europeia, com perfil de risco relativamente baixo e lesões simples. A população latino-americana tem mostrado, em comparação com o resto do mundo, ter maior prevalência de diabetes e hipertensão arterial<sup>7</sup> e elevado número de tabagistas, especialmente nas grandes cidades.<sup>8</sup>

12.1% in the non-Latin American population and 10.1% in the Latin American population ( $P = 0.58$ ). **Conclusions:** At 1 year, the low rates of adverse cardiac events, including stent thrombosis, target lesion failure, cardiac death, MI and TVR in Latin American women were comparable to those of the non-Latin American women, despite the higher complexity of lesions. These results demonstrate the safety and efficacy of the XIENCE™ V stent in this small cohort of Latin American patients, in line with what is observed in larger and more varied populations.

**DESCRIPTORS:** Coronary artery disease. Drug-eluting stents. Women. Latin America.

Este estudo descreve os dados de acompanhamento clínico de até um ano da população latino-americana em comparação à população não-latino-americana do estudo de braço único SPIRIT Women. Este estudo avaliou o desempenho do stent XIENCE™ V em lesões *de novo* complexas em uma população feminina do mundo real ( $n = 1.572$ ). Uma proporção significativa da população do estudo (138 pacientes; 9%) foi recrutada em centros latino-americanos da Argentina, do Brasil e da Venezuela, proporcionando, portanto, uma visão de como essa população responde ao implante de stents com eluição de everolimus em comparação com a população de pacientes não-latino-americana.

## MÉTODOS

### Desenho do estudo e seleção de pacientes

O SPIRIT Women é um estudo prospectivo, de braço único, multicêntrico, com o objetivo de avaliar o desempenho do stent XIENCE™ V no mundo real, de acordo com as instruções para uso, no tratamento de pacientes do sexo feminino com lesões coronárias *de novo*. O protocolo foi aprovado pelo comitê de ética médica de cada uma das instituições participantes e todas as pacientes assinaram o consentimento informado.

Entre julho de 2007 e março de 2009, 1.572 pacientes foram incluídas em 73 centros clínicos fora dos Estados Unidos, das quais 9% ( $n = 138$ ) foram recrutadas em centros da Argentina (36), do Brasil (82) e da Venezuela (20).

Pacientes > 18 anos de idade, provenientes da população de candidatos a intervenção coronária percutânea que tinham sido internadas para intervenção, foram recrutadas para o estudo. Os critérios de inclusão compreenderam pacientes com evidência de isquemia do miocárdio, por apresentar angina estável ou instável, isquemia silenciosa ou estudo funcional positivo, ou alteração reversível no eletrocardiograma consistente com isquemia. As pacientes deveriam ser candidatas adequadas para cirurgia de revascularização miocárdica e deveriam concordar em realizar todos os exames do

acompanhamento clínico de acordo com as exigências do estudo. As pacientes com potencial para engravidar deveriam ter um exame de gravidez negativo dentro dos 7 dias anteriores ao tratamento. Além disso, a anatomia da coronária deveria permitir um tratamento ideal, com um máximo de 4 stents planejados para lesões-alvo *de novo*, com diâmetro de referência do vaso-alvo entre 2,25 mm e 4 mm, e extensão da lesão-alvo  $\leq 28$  mm por estimativa visual. As pacientes eram excluídas se tivessem participado de outro estudo com dispositivos ou medicamentos ou tivessem completado a fase de acompanhamento de algum outro estudo nos 30 dias que antecederam a inclusão ou se tiveram um implante de stent anterior, quer seja stent convencional ou farmacológico, no vaso-alvo.

### Stent Eluidor de Everolimus XIENCE™ V

Uma descrição detalhada do dispositivo já foi publicada.<sup>9</sup> Resumindo, o stent XIENCE™ V inclui a plataforma metálica MULTI-LINK VISION™ montada em um sistema de liberação e com cobertura farmacológica. A cobertura farmacológica inclui polímeros acrílicos fluorados e o fármaco antiproliferativo everolimus (Certican®, Novartis Pharmaceuticals Corporation, Basel, Suíça). Os stents foram disponibilizados com diâmetros de 2,25 mm, 2,5 mm, 2,75 mm, 3 mm, 3,5 mm e 4 mm e extensões de 8 mm, 12 mm, 15 mm, 18 mm, 23 mm e 28 mm.

### Procedimento do estudo

Após a confirmação dos critérios angiográficos e antes do implante do primeiro stent, as pacientes foram registradas por meio de um sistema interativo de resposta de voz (ICON Clinical Research, Eastleigh, Inglaterra). Todas as pacientes registradas no sistema foram consideradas incluídas no estudo e deveriam continuar no estudo até a conclusão do período de acompanhamento exigido. Foi administrada terapia medicamentosa periprocedimento de acordo com a prática padrão de cada hospital. Tanto a heparina não-fractionada como a bivalirudina foram utilizadas para anticoagulação durante o procedimento. O uso de inibidores de glicoproteína IIb/IIIa ficou a critério do operador. Todas as pacientes incluídas no estudo deveriam receber uma dose de ataque  $\geq 300$  mg de clopidogrel. Após o procedimento, o protocolo recomendou que as pacientes recebessem uma dose diária de 75 mg de clopidogrel por um mínimo de 6 meses e  $\geq 75$  mg de aspirina por dia indefinidamente.

### Acompanhamento clínico

O acompanhamento foi programado para 30 dias, 1 ano e 2 anos após o procedimento e incluiu avaliação de angina, coleta de dados de eventos adversos, detalhes a respeito de qualquer intervenção coronária subsequente, medicamentos exigidos pelo protocolo, e uso e alterações de medicamentos concomitantes.

### Objetivos do estudo

O objetivo principal foi a incidência combinada de morte por todas as causas, infarto do miocárdio (IM) e revascularização do vaso-alvo (RVA) em um ano. Os objetivos secundários incluíram, entre outros, o sucesso agudo (do dispositivo e do procedimento) e os índices de trombose do stent.

### Verificação do documento fonte

A verificação do documento fonte foi realizada rotineiramente em 20% dos casos aleatórios e em 100% de todos os eventos adversos ocorridos durante a realização do estudo, resultando em uma taxa geral de 30%. Para os centros com baixas taxas de relatos de eventos adversos, foram realizadas visitas de monitoração complementares e verificações do documento fonte. Todos os eventos relacionados aos objetivos descritos foram avaliados por um Comitê de Eventos Clínicos (CEC) independente, que tinha acesso aos documentos fonte.

### Definições

Todos os eventos do estudo foram avaliados por um CEC independente, de acordo com as definições do Academic Research Consortium (ARC).<sup>10</sup> Todos os eventos adversos foram relatados a cada dois meses a um Comitê de Monitoramento de Dados e Segurança, que revisou os dados para identificar qualquer problema de segurança relacionado à realização do estudo.

– Óbito: Todas as mortes foram consideradas cardíacas, a menos que fosse possível estabelecer uma causa não-cardíaca inequívoca. Especificamente, qualquer morte não esperada, mesmo nas pacientes com doença coexistente não-cardíaca e potencialmente fatal (por exemplo, câncer, infecção), foi classificada como sendo cardíaca.

– Morte cardíaca: Qualquer morte por causa cardíaca imediata (por exemplo, IM, síndrome de baixo débito cardíaco, arritmia fatal). Morte não presenciada e morte de causa desconhecida foram classificadas como morte cardíaca. Isso incluiu todas as mortes relacionadas ao procedimento, incluindo-se as relacionadas à terapia concomitante.

– Infarto do miocárdio: Classificação de IM e critérios diagnósticos foram definidos de acordo com o ARC, da seguinte forma: para IM não relacionado ao procedimento/IM espontâneo, os níveis de troponina ou creatina-quinase fração MB (CK-MB) deveriam ser  $> 2$  vezes o limite superior do normal; para IM peri-intervenção coronária percutânea, os níveis de CK-MB deveriam ser  $\geq 3$  vezes o limite superior do normal; para IM pericirurgia de revascularização miocárdica, os níveis de troponina ou CK-MB deveriam ser  $\geq 5$  vezes o limite superior do normal. O período periprocedimento incluiu as primeiras 48 horas e 72 horas após a intervenção coronária percutânea e a cirurgia de revascula-

rização miocárdica, respectivamente. Todos os eventos tardios que não foram associados ao procedimento de revascularização foram considerados espontâneos. Foi colhida uma amostra de sangue de cada paciente no período de hospitalização pós-procedimento para a análise da CK-MB ou da troponina.

– Revascularização da lesão-alvo (RLA): Define-se RLA como qualquer intervenção percutânea repetida da lesão-alvo ou cirurgia de RVA realizada por reestenose ou outra complicação da lesão-alvo. Define-se lesão-alvo como o segmento que incluiu os 5 mm proximais e os 5 mm distais ao stent.

– Revascularização do vaso-alvo: Define-se RVA como qualquer intervenção percutânea repetida ou cirurgia de revascularização para tratar qualquer segmento do vaso-alvo. Este é definido como o vaso coronário maior que contém a lesão-alvo, incluindo-se os ramos proximais e distais à lesão-alvo.

– Falência da lesão-alvo: Definida como morte cardíaca, IM do vaso-alvo ou RLA causada por isquemia (intervenção coronária percutânea ou cirurgia de revascularização miocárdica).

– Trombose do stent: Caracterizada como aguda (< 1 dia), subaguda (1-30 dias) e tardia (> 30 dias) e definida de acordo com as diretrizes do ARC em definitiva (síndrome coronária aguda com a confirmação angiográfica ou patológica da trombose do stent), provável (morte não explicada  $\leq$  30 dias ou IM relacionado ao vaso-alvo sem confirmação angiográfica) e possível (morte não explicada > 30 dias após o implante do stent).

– Sucesso clínico do dispositivo: A liberação e o implante bem-sucedido do stent do estudo (em caso de sobreposição de stents, a liberação e o implante bem-sucedidos do primeiro e do segundo stents) na lesão-alvo e a retirada bem-sucedida do sistema de liberação do stent, com estenose residual final < 50% da lesão-alvo pela angiografia coronária quantitativa (ACQ) (ou por estimativa visual, se não houver ACQ), sem o uso de um dispositivo que não faça parte da estratégia de tratamento designada. Procedimentos de resgate (*bailout*) foram incluídos como sucesso clínico do dispositivo apenas se os critérios acima fossem atendidos.

– Sucesso clínico do procedimento: A liberação e o implante bem-sucedidos do stent ou dos stents do estudo na lesão-alvo e a retirada bem-sucedida do sistema de liberação, obtendo estenose residual final < 50% da lesão-alvo por ACQ (ou por estimativa visual, se não houver ACQ disponível) e/ou o uso de qualquer dispositivo adjunto, sem a ocorrência de morte, IM não claramente atribuído a um vaso não-alvo e/ou RLA durante a hospitalização, dentro de no máximo 7 dias do procedimento-índice. Em caso de lesões múltiplas, cada lesão deve ter preenchido os critérios para sucesso do procedimento clínico.

## Análise estatística

Todas as análises foram realizadas com base na intenção de tratar. O tamanho da amostra do estudo foi baseado no objetivo primário da taxa combinada de morte por todas as causas, IM e RVA em um ano. Uma amostra de 1.550 pacientes produziria um intervalo de confiança de 95% bilateral e estreito, para as estimativas dos desfechos clínicos. A metade da largura do intervalo de confiança bilateral para o desfecho primário seria entre 1,5% e 1,7%, presumindo uma taxa real entre 10% e 14%. As variáveis contínuas foram resumidas como média e desvio padrão e comparadas com o teste *t*. As variáveis binárias foram apresentadas como porcentagens e comparadas com o teste exato de Fisher. Os valores de *P* não são baseados em teste de hipótese formal e são apresentados apenas para fins descritivos.

## RESULTADOS

No SPIRIT Women, 9% (138/1.572) das pacientes foram recrutadas em centros latino-americanos, das quais 59% (82/138) em centros do Brasil, 26% (36/138) em centros da Argentina, e 14% (20/138) em centros da Venezuela. No final do primeiro ano, acompanhamento clínico foi obtido em 100% das pacientes latino-americanas e em 98% das pacientes de centros não-latino-americanos.

Não houve diferença significativa quanto à média de idades entre as pacientes recrutadas nos centros da América Latina em comparação com as demais (Tabela 1). Entretanto, houve tendência para as pacientes latinas serem mais jovens, com 46,4% das pacientes localizadas na faixa de 18 anos a 65 anos de idade vs. 38,5% das pacientes de centros não-latino-americanos ( $P = 0,08$ ). Quando comparadas às pacientes não-latino-americanas, as pacientes latinas tinham maior prevalência de hipertensão arterial necessitando de medicação (85,4% vs. 77,1%;  $P = 0,03$ ), IM prévio (33,3% vs. 24,8%;  $P = 0,03$ ), e história familiar de doença arterial coronária (51,1% vs. 34,7%;  $P < 0,001$ ). As latinas tinham maior índice de massa corporal (28,5 kg/m<sup>2</sup> vs. 27,5 kg/m<sup>2</sup>;  $P = 0,03$ ), o que foi causado principalmente pela menor estatura média, já que não houve diferença no peso médio entre as duas populações de pacientes. A pressão arterial diastólica em repouso também foi maior na população latina (77 mmHg vs. 74 mmHg;  $P = 0,004$ ), enquanto a pressão arterial sistólica em repouso foi maior na população não-latino-americana (136 mmHg vs. 132 mmHg;  $P = 0,03$ ). Houve tendência para o diabetes ser mais frequente na população latina (40,9% vs. 33,5%;  $P = 0,09$ ), e a população não-latina teve maior probabilidade de ser tratada com medicação hipoglicêmica oral (25% vs. 19%;  $P = 0,09$ ) ou exercício físico e dieta (6,6% vs. 2,9%;  $P = 0,04$ ). Houve número significativamente maior de pacientes não-latino-americanas diagnosticadas com insuficiência renal (11% vs. 3%, respectivamente;  $P = 0,002$ ).

A administração de glicoproteína IIb/IIIa antes do procedimento índice foi muito menos frequente na população latina (2,9% vs. 14,3% em não-latinas; P = 0,0001).

No total, foram tratadas 2.246 lesões (Tabela 2). Não houve diferença no número de lesões-alvo entre as duas populações. O diâmetro de referência do vaso-alvo foi significativamente menor na população latina (2,75 mm vs. 2,90 mm; P < 0,001); entretanto, o diâmetro da estenose foi maior na população não-latina (83,2% vs. 80,6%; P < 0,001). As lesões B2/C (American College

of Cardiology/American Heart Association) foram mais frequentes nas pacientes latinas (82,2% vs. 70,8%; P < 0,001). A prevalência de lesões de bifurcação foi comparável entre as duas populações; entretanto, a excentricidade e a angulação foram mais prevalentes na população latina. As lesões-alvo foram em média 2 mm mais longas nas latinas (17 mm vs. 15,1 mm), que tiveram lesões  $\geq$  20 mm em 36,9%, em comparação com 27,8% das demais pacientes.

Conforme apresentado na Tabela 3, após um ano o desfecho composto de morte por todas as causas,

**TABELA 1**  
Características basais das pacientes

	Latino-americanas (n = 138)	Não-latino-americanas (n = 1.434)	Valor de P
Idade, anos	65 $\pm$ 10	67 $\pm$ 10,8	0,11
Tabagismo atual, %	15,9	14,3	0,61
Hipertensão arterial*, %	85,4	77,1	0,03
Hipercolesterolemia*, %	64,6	63,5	0,85
Diabetes, %	40,9	33,5	0,09
Diabetes em uso de insulina, %	8,8	10,9	0,56
História familiar de DAC, %	51,1	34,7	< 0,001
Intervenção cardíaca prévia, %	15,2	17,4	0,56
IM prévio, %	33,3	24,8	0,03
Pacientes com > 1 lesão-alvo, %	34,8	31,4	0,44
Número de lesões-alvo	1,4 $\pm$ 0,7	1,4 $\pm$ 0,7	0,92

\* Em uso de medicação.

DAC = doença arterial coronária; IM = infarto do miocárdio; n = número de pacientes.

**TABELA 2**  
Características das lesões\*

	Latino-americanas (n = 138)	Não-latino-americanas (n = 1.434)	Valor de P
Lesão tipo B2/C, %	82,2	70,8	< 0,001
Bifurcação tipo C, D, F, G <sup>†</sup> , %	100	84,8	0,60
Tronco de coronária esquerda, %	0,5	1,1	0,71
Lesões $\geq$ 20 mm, %	36,9	27,8	0,008
Calcificação – moderada ou grave, %	24,7	30,4	0,10
Trombo, %	4	6,3	0,27
Lesão excêntrica, %	79,8	41	< 0,001
Angulação da lesão > 45°, %	31,3	21,7	< 0,001
Diâmetro da estenose, %	80,6 $\pm$ 11,7	83,2 $\pm$ 11,3	< 0,001
Diâmetro de referência do vaso, mm	2,75 $\pm$ 0,37	2,90 $\pm$ 0,43	< 0,001
Extensão da lesão, mm	17 $\pm$ 6,6	15,1 $\pm$ 6,4	< 0,001

\* Avaliação visual pelo investigador.

<sup>†</sup> Classificação de Medina 1,1,0; 1,1,1; 1,0,1; 0,1,1.

n = número de pacientes.

**TABELA 3**  
**Eventos adversos hierárquicos após um ano**

	Latino-americanas (n = 138)	Não-latino-americanas (n = 1.434)	Valor de P
Desfecho primário*, %	10,1	12,1	0,58
Falência da lesão-alvo†, %	9,4	10,7	0,77
Óbito, %	0,7	1,6	0,72
Infarto do miocárdio, %	9,4	8,9	0,88
Revascularização do vaso-alvo, %	0	0,4	> 0,99

\* Óbito, infarto do miocárdio ou revascularização do vaso-alvo.

† Morte cardíaca, infarto do miocárdio atribuível ao vaso-alvo ou revascularização da lesão-alvo guiada por isquemia.

n = número de pacientes.

IM e RVA foi comparável entre as duas populações. Além disso, a falência do vaso-alvo (morte cardíaca, IM relacionado ao vaso-alvo e RLA) também não foi significativamente diferente entre as duas populações até um ano de acompanhamento. Não foi observada diferença nas taxas de eventos não-hierárquicos até um ano de acompanhamento entre as populações latina e não-latina. As taxas de trombose do stent (definitivas e prováveis) foram baixas nas duas populações, com taxa de trombose do stent cumulativa após um ano de 0 nas pacientes latinas e de 0,65% nas pacientes não-latinas.

## DISCUSSÃO

A importância de pesquisa observacional, especialmente de registros pós-aprovação com stents farmacológicos, aumentou nos últimos anos, pois estes proporcionam dados de segurança do mundo real em populações de pacientes maiores e mais representativas que os estudos clínicos controlados. O estudo de braço único SPIRIT Women, como estudo multinacional, não apenas proporciona um grande banco de dados com número suficiente de desfechos a serem analisados, como permite a comparação de variações geográficas em pacientes do sexo feminino com lesões *de novo* complexas com o stent XIENCE™ V.

A América Latina é a quarta maior área geográfica do mundo, com população estimada de aproximadamente 380 milhões de habitantes distribuídos em 12 países. Os cidadãos latino-americanos representam um conglomerado de diferentes culturas e a população é bastante heterogênea em relação à situação socioeconômica. O uso de stents farmacológicos aumentou significativamente nessa região, de 2% em 2002 para mais de 25% em 2007.<sup>11</sup> Diferentes estudos clínicos internacionais e registros observacionais, principalmente em pacientes com insuficiência cardíaca e síndromes coronárias agudas, documentaram que a localização geográfica pode afetar as características basais, o processo de tratamento, assim como os desfechos dos pacientes.<sup>12-16</sup> Entretanto, há poucas informações disponíveis no contexto de stents farmacológicos. O Registro E-Five, um grande registro prospectivo,

não-randomizado, multicêntrico, internacional, avaliou a segurança e a eficácia do stent eluidor de zotarolimus Endeavor™ (Medtronic, Minneapolis, Estados Unidos) em pacientes do mundo real com doença coronária sintomática submetidos a intervenção coronária percutânea. Os pacientes latino-americanos, quando comparados aos europeus, têm maior proporção de hipertensão arterial e IM prévio, um achado que coincide com os dados obtidos neste estudo.<sup>17</sup> Observamos também maior prevalência de história familiar de doença cardiovascular e de índice de massa corporal, e maior tendência ao diabetes (40,9% vs. 33,5%). As características das lesões também foram diferentes, sendo mais complexas e excêntricas, com maior extensão e menor diâmetro do vaso nas mulheres latinas em comparação com as não-latinas. Entretanto, a taxa de uso de glicoproteína IIb/IIIa foi significativamente menor na América Latina, um achado frequentemente observado nessa região, provavelmente em decorrência de fatores econômicos.

Apesar de todas as diferenças mencionadas, os desfechos clínicos foram comparáveis nas pacientes latinas e não-latinas, conforme evidenciado também pelo Registro E-Five. Relatos anteriores tinham mostrado que a inclusão de pacientes na América Latina era preditor independente de óbito. Isso foi observado no estudo PURSUIT, em que os pacientes latinos com angina instável tinham duas vezes mais probabilidade de morrer em 6 meses que os norte-americanos, uma diferença não explicada pela diferença de risco basal.<sup>15</sup>

Uma possível hipótese para justificar esses resultados contraditórios pode ser a maior variabilidade do padrão de tratamento do mundo real proporcionado aos pacientes com síndromes coronárias agudas, incluindo a taxa de revascularização, comparativamente aos registros de stents farmacológicos, em que todos os pacientes foram tratados de forma invasiva. Deve-se considerar também que a maioria das pacientes no SPIRIT Women tinha condição clínica estável, representando uma população de menor risco.

Tanto na população latina como na não-latina, encontramos menor incidência de eventos cardíacos adversos

maiores em comparação com os 15,7% descritos pelo Registro NHLBI Dynamic, em mulheres não-selecionadas tratadas com stents farmacológicos, mesmo quando as características das lesões eram semelhantes. Também é interessante observar que as taxas de trombose do stent foram 50% menores que as observadas na população feminina desse registro (1,3%).<sup>18</sup>

Duas complicações são de interesse especial para a população feminina, pela sua prevalência e pelo impacto prognóstico. O sangramento intra-hospitalar foi baixo e comparável nas duas regiões. As complicações vasculares foram significativamente maiores nas pacientes latinas hospitalizadas e ainda mais altas após um ano, provavelmente porque os dispositivos de oclusão não são um padrão de tratamento nessa região.

### Limitações do estudo

O estudo foi limitado pela natureza de braço único do desenho e pela falta inerente de um braço controle para comparação direta. As características da lesão foram avaliadas e descritas pelo investigador no momento do procedimento, sem avaliação de um laboratório central.

Foram realizados todos os esforços para coletar todos os eventos adversos; foi realizada verificação de 100% dos documentos fonte para eventos adversos e visitas de monitoração e verificação de documentos fonte complementares para os centros com baixos índices de relato de evento adverso.

### CONCLUSÕES

Após um ano, os baixos índices de eventos cardíacos adversos, incluindo trombose do stent, falha do vaso-alvo, morte cardíaca, IM definido pelo ARC e revascularização na coorte latino-americana, foram comparáveis aos da coorte não-latino-americana, apesar da maior complexidade das lesões. Esses resultados representam forte evidência da segurança e da eficácia do stent XIENCE™ V nessa pequena coorte de pacientes latinas, semelhante ao que acontece com populações maiores e mais variadas. Esta análise destaca a necessidade de mais estudos e relatos regionais.

### CONFLITO DE INTERESSES

Jorge Belardi é consultor da Medtronic, Inc. (Minneapolis, Estados Unidos). Marianne Stuteville e Cécile Dorange são funcionárias da Abbott Vascular (Diegem, Bélgica). Os demais autores declaram não haver conflito de interesses relacionado a este manuscrito.

### REFERÊNCIAS

1. Doostzadeh J, Clark LN, Bezenek S, Pierson W, Sood PR, Sudhir K. Recent progress in percutaneous coronary intervention: evolution of the drug-eluting stents, focus on the XIENCE V drug-eluting stent. *Coron Artery Dis.* 2010;21(1):46-56.
2. Serruys P, Ong AT, Piek JJ, Neumann FJ, van der Giessen

- WJ, Wiemer M, et al. A randomized comparison of a durable polymer Everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: the SPIRIT first trial. *EuroIntervention.* 2005;1(1):58-65.
3. Serruys P, Ruygrok P, Neuzner J, Piek JJ, Seth A, Schofer JJ, et al. A randomized comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent: the SPIRIT II trial. *EuroIntervention.* 2006;2(3):286-94.
4. Wiemer M, Serruys PW, Miquel-Hebert K, Neumann FJ, Piek JJ, Grube E, et al. Five-year long-term clinical follow-up of the XIENCE V everolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions: the SPIRIT FIRST trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;75(7):997-1003.
5. Stone GW, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J, et al. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA.* 2008;299(16):1903-13.
6. Stone GW, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J, et al. Randomized comparison of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: two-year clinical follow-up from the Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions (SPIRIT) III trial. *Circulation.* 2009;119(5):680-6.
7. Lanus F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin America Study. *Circulation.* 2007;115(9):1067-74.
8. Schargrofsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinuesa R, Silva Ayçaguer LC, et al. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med.* 2008;121(1):58-65.
9. Ding NI, Pacetti SD, Tang FW, Gada M, Roorda W. XIENCE V: stent design and rationale. *J Interv Cardiol.* 2009;22 Suppl 1: S18-S27.
10. Cutlip D, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation.* 2007;115(17):2344-51.
11. The Heart Organization. Slides and resources [Internet]. Montreal, Canada; 2012 [cited 2012 July 23]. Available from: <http://www.theheart.org/resource-center/782307.do>
12. Van de Werf F, Topol EJ, Lee KL, Woodlief LH, Granger CB, Armstrong PW, et al. Variations in patient management and outcomes for acute myocardial infarction in the United States and other countries: results from the GUSTO trial. *Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries.* 1995;273(20):1586-91.
13. Budaj A, Brieger D, Steg PG, Goodman SG, Dabbous OH, Fox KA, et al. Global patterns of use of antithrombotic and antiplatelet therapies in patients with acute coronary syndromes: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J.* 2003;146(6):999-1006.
14. Chang WC, Midodzi WK, Westerhout CM, Boersma E, Cooper J, Barnathan ES, et al. Are international differences in the outcomes of acute coronary syndromes apparent or real? A multilevel analysis. *J Epidemiol Community Health.* 2005;59(5):427-33.
15. Cohen MG, Pacchiana CM, Corbalán R, Perez JE, Ponte CI, Oropeza ES, et al. Variation in patient management and outcomes for acute coronary syndromes in Latin America and North America: results from the Platelet IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) trial. *Am Heart J.* 2001;141(3):391-401.
16. Blair JE, Zannad F, Konstam MA, Cook T, Traver B, Burnett JC Jr, et al. Continental differences in clinical characteristics,

- management, and outcomes in patients hospitalized with worsening heart failure results from the EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan) program. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(20):1640-8.
17. Lotan C, Meredith IT, Jain A, Feres F, Firszt A, Garcia AF, et al. Clinical outcomes by geographic region for patients im-  
planted with the Zotarolimus-eluting stent. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(5):352-62.
18. Abbott JD, Vlachos HA, Selzer F, Sharaf BL, Holper E, Glaser R, et al. Gender-based outcomes in percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol.* 2007;99(5):626-31.

## APÊNDICE

---

**Patrocinador:** Abbott Cardiovascular Systems, Inc., subsidiária da Abbott Vascular (Santa Clara, Estados Unidos)

**Investigador principal:** Marie-Claude Morice (Paris, França)

**Coinvestigador principal:** Stephan Windecker (Berna, Suíça)

**Comitê Gestor:** Maria Grazia Modena (Itália), Ghada Mikhail (Reino Unido), Fina Mauri i Ferré (Espanha), Ruth Strasser (Argentina), Liliana Grinfeld (Argentina)

**Comitê de Eventos Clínicos (CEC):** K. Koch (Amsterdã, Holanda), B. Rensing (Utrecht, Holanda), G. Sianos (Tessalônica, Grécia), R. Tölg (Bad Segeberg, Alemanha), M. Wiemer (Bad Oeynhausen, Alemanha), E. McFadden (Cork, Irlanda), A. Hoye (Hull, Inglaterra)

**Comitê de Monitoramento de Dados e Segurança (CMDS):** J. Tijssen (Amsterdã, Holanda), T. Lefèvre (Massy, França), P. Urban (Genebra, Suíça), K. Fox (Edimburgo, Escócia)

**Investigadores/instituições latino-americanas participantes do Estudo SPIRIT Women e número de pacientes incluídas em cada instituição:** Alexandre Abizaid/Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (São Paulo, SP, Brasil) – 46 pacientes; Pedro Lemos/Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (São Paulo, SP, Brasil) – 24 pacientes; José M. Torres Viera/Clinica Santa Sofia (Caracas, Venezuela) – 20 pacientes; Liliana Grinfeld/Hospital Italiano de Buenos Aires (Buenos Aires, Argentina) – 19 pacientes; Jorge Belardi/Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (Buenos Aires, Argentina) – 17 pacientes; Marcos Marino/Hospital Madre Teresa (Belo Horizonte, MG, Brasil) – 12 pacientes

---