

Seguimento Angiográfico e Clínico Tardio do Novo Stent Farmacológico Não-Polimérico Liberador de Paclitaxel para o Tratamento de Lesões Coronárias *De Novo*: Resultados do Estudo PAX-B

Erlon O. de Abreu-Silva¹, Ricardo A. Costa², Andrea Abizaid³, Angelo Ramondo⁴, Philippe Brenot⁵, Hakim Benamer⁶, Alessandro Desideri⁷, Jacques Berland⁸, Breno O. Almeida⁹, Franck Digne¹⁰, Marco A. Perin¹¹, Juliana P. de Castro¹², J. Ribamar Costa Jr.¹³, Rodolfo Staico¹⁴, Luiz F. Tanajura¹⁵, Alexandre Abizaid¹⁶, em prol dos Investigadores do Estudo PAX-B

RESUMO

Introdução: O stent farmacológico eluidor de paclitaxel, não-polimérico, Amazonia[®] PAX não mostrou diferença na reestenose coronária ou eventos clínicos aos 4 meses de evolução quando comparado com o stent Taxus[®]. Entretanto, o desempenho do stent Amazonia[®] PAX em cenários de maior complexidade e com seguimento angiográfico mais longo ainda não foi demonstrado. **Métodos:** O Estudo PAX-B foi um estudo prospectivo, não-randomizado, multicêntrico, que avaliou os resultados tardios de pacientes tratados com o stent Amazonia[®] PAX. O desfecho primário foi a perda tardia do lúmen intrastent. **Resultados:** Foram incluídos 103 pacientes com média de idade de 61,3 ± 11,4 anos, 26,2% eram diabéticos, 24,3% apresentaram-se com síndrome coronária aguda e 71,6% tinham lesões tipo B2/C. Implante de múltiplos stents ocorreu em 4,7% dos casos e o sucesso angiográfico foi de 100%. Na fase hospitalar, a taxa de infarto agudo do miocárdio periprocedimento foi de 3,9%, e um desses eventos levou à revascularização da lesão-alvo (RLA). No seguimento

ABSTRACT

Late Clinical and Angiographic Follow-up of the New Non-Polymeric Paclitaxel-Eluting Stent for the Treatment of *De Novo* Coronary Lesions: Outcomes of the PAX-B Study

Background: The non-polymeric paclitaxel-eluting stent Amazonia[®] PAX did not show differences in the occurrence of coronary restenosis or clinical events after 4 months of follow-up when compared with the Taxus[®] stent. However, the performance of the Amazonia[®] PAX stent in more complex cases and with longer angiographic follow-up has not been demonstrated. **Methods:** The PAX-B study was a prospective, non-randomized, multicenter study assessing the late follow-up of patients treated with the Amazonia[®] PAX stent. The primary outcome was in-stent late lumen loss. **Results:** One hundred and three patients with mean age of 61.3 ± 11.4 years were included, 26.2% were diabetics, 24.3% had acute coronary syndromes and 71.6% had type B2/C lesions. Multiple stents

¹ Médico cardiologista intervencionista. *Fellow* de pesquisa do Cardiovascular Research Center. São Paulo, SP, Brasil.

² Doutor. Médico cardiologista intervencionista do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

³ Doutora. Médica cardiologista do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

⁴ Médico. Diretor do Serviço de Cardiologia do Azienda Ospedaliera di Padova. Pádua, Itália.

⁵ Médico do Departamento de Radiologia, Cirurgia Cardiovascular e Cardiologia do Centre Chirurgical Marie Lannelongue. Le Plessis-Robinson, França.

⁶ Médico do Serviço de Cardiologia Intervencionista do Hôpital Européen de Paris La Roseaie. Aubervilliers, França.

⁷ Doutor. Diretor da Fondazione per la Ricerca Cardiovascolare do Ospedale San Giacomo. Castelfranco Veneto, Itália.

⁸ Médico do Serviço de Cardiologia do Clinique Saint Hilaire. Rouen, França.

⁹ Pós-graduando do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Médico cardiologista intervencionista e coordenador da Cardiologia Intervencionista do Hospital Santa Marcelina. São Paulo, SP, Brasil.

¹⁰ Médico responsável pelo Centre Cardiologique du Nord Saint Denis. Paris, França.

¹¹ Doutor. Médico gerente do Setor de Intervenção Cardiovascular do Hospital Israelita Albert Einstein. São Paulo, SP, Brasil.

¹² Doutora. Gerente de Pesquisa Clínica do Cardiovascular Research Center. São Paulo, SP, Brasil.

¹³ Doutor. Médico cardiologista intervencionista do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

¹⁴ Doutor. Médico cardiologista intervencionista do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

¹⁵ Doutor. Chefe da Seção Médica de Angioplastia Coronária do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

¹⁶ Livre-docente. Diretor do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência: Ricardo A. Costa. Rua Dr. Astolfo Araújo, 521 – Vila Mariana – São Paulo, SP, Brasil – CEP 04012-070 E-mail: rcosta@dantepazzanese.org.br

Recebido em: 2/4/2012 • Aceito em: 12/6/2012

angiográfico de 9 meses, a mediana da perda tardia do lúmen intrastent foi de 0,91 [0,50; 1,21] mm. As taxas cumulativas de eventos cardíacos adversos maiores nos seguimentos de 6 meses, 9 meses e 12 meses foram, respectivamente, de 7,8%, 18,5% e 21,3%, principalmente em decorrência de RLA. Não se observou morte ou trombose de stent em 12 meses. **Conclusões:** O stent Amazonia® PAX demonstrou excelentes resultados imediatos e alto perfil de segurança. Entretanto, as taxas de recorrência angiográfica foram relativamente altas, em razão da pouca eficácia na inibição da formação de hiperplasia neointimal.

DESCRIPTORIOS: Stents farmacológicos. Paclitaxel. Doença das coronárias. Trombose coronária.

Inicialmente, os stents farmacológicos (SFs) de primeira geração com polímero durável se mostraram eficazes no tratamento de lesões coronárias selecionadas, em razão da redução significativa da formação de hiperplasia neointimal, reestenose e, conseqüentemente, necessidade de revascularização da lesão-alvo (RLA) em comparação aos stents não-farmacológicos (SNFs).¹⁻³ Entretanto, apesar da marcante efetividade desses dispositivos em diferentes cenários,⁴ preocupações relacionadas ao perfil e, principalmente, à segurança tardia⁵ levaram ao desenvolvimento de novas tecnologias, com o objetivo de otimizar os resultados.⁶⁻¹¹

Especificamente, a trombose de stent tardia pós-SF tem sido considerada um fenômeno raro e de etiologia multifatorial,^{12,13} envolvendo o retardo da endotelização das hastes e da cicatrização do segmento tratado.^{14,15} Estudos patológicos prévios demonstraram que a presença de debris de polímeros duráveis estava associada a inflamação e infiltração de eosinófilos na parede arterial, sendo, dessa forma, um fator potencialmente trombogênico.^{15,16} Logo, SFs não-poliméricos foram desenvolvidos como opção aos SFs de gerações prévias, que utilizam polímeros como sistema carreador do fármaco antiproliferativo.^{6,17,18}

O dispositivo Amazonia® PAX (Minvasys SAS, Gennevillieres, França) é um SF que incorpora uma plataforma de baixo perfil e o agente antiproliferativo paclitaxel aplicado diretamente em sua superfície, sem o uso de um polímero. Dados publicados recentemente do estudo inicial em humanos desse dispositivo (vs. SF Taxus® Liberté, Boston Scientific, Natick, Estados Unidos) não mostraram diferença significativa na ocorrência de reestenose angiográfica aos 4 meses ou eventos clínicos até 12 meses numa pequena amostra de pacientes de um estudo unicêntrico.¹⁹ No entanto, o desempenho do stent Amazonia® PAX em cenários de maior complexidade, com maior número de pacientes e seguimento angiográfico mais longo ainda não foi determinado. Nosso objetivo foi reportar o seguimento

were performed in 4.7% of the cases and angiographic success was 100%. During hospitalization, the periprocedural acute myocardial infarction rate was 3.9% and one of these events led to target lesion revascularization (TLR). At 9-month angiographic follow-up, the median in-stent late lumen loss was 0.91 [0.50; 1.21] mm. The cumulative rates of major adverse cardiac events at the 6-month, 9-month and 12-month follow-up were 7.8%, 18.5% and 21.3%, respectively, mostly due to TLR. There was no death or stent thrombosis at 12 months. **Conclusions:** The stent Amazonia® PAX demonstrated excellent immediate results and high safety profile. However, angiographic recurrence rates were relatively high, due to low efficacy in inhibition of neointimal hyperplasia.

DESCRIPTORS: Drug-eluting stents. Paclitaxel. Coronary disease. Coronary thrombosis.

angiográfico de 9 meses e os resultados clínicos tardios de pacientes tratados com o stent Amazonia® PAX em um estudo prospectivo e multicêntrico.

MÉTODOS

Protocolo e população do estudo

O Estudo PAX-B foi um estudo prospectivo, não-randomizado, multicêntrico, internacional, que teve por objetivo avaliar os resultados angiográficos e clínicos tardios de pacientes com doença coronária obstrutiva tratados com o stent Amazonia® PAX em 9 centros clínicos, dos quais 7 na Europa e 2 no Brasil. A população do estudo incluiu pacientes com idade ≥ 18 anos, portadores de angina estável ou instável e/ou prova funcional positiva para isquemia. Os critérios de inclusão angiográficos compreenderam presença de lesão coronária *de novo* com estenose $\geq 50\%$ e extensão ≤ 20 mm pela análise visual, localizada em artéria coronária natural, com diâmetro de referência entre 2,5 mm e 3,5 mm, e anatomia favorável a intervenção coronária percutânea com implante de stent. Os principais critérios de exclusão foram: infarto agudo do miocárdio < 72 horas do procedimento índice; insuficiência renal com níveis basais de creatinina sérica ≥ 2 mg/dl; intervenção coronária percutânea prévia da lesão-alvo; intervenção coronária prévia de vaso-alvo dentro 9 meses do procedimento índice; choque cardiogênico; acidente vascular encefálico; lesões localizadas em bifurcação coronária, tronco de coronária esquerda ou ponte de safena; calcificação e/ou tortuosidade significativa; oclusão total; fração de ejeção do ventrículo esquerdo $< 30\%$; e hipersensibilidade ou contraindicação ao uso de aspirina e/ou tienopiridínico (clopidogrel).¹⁹ Pelo protocolo, o tratamento de até 2 lesões-alvo por paciente era permitido, desde que fosse tratada uma única lesão por vaso-alvo.

O estudo estava em adequação com a Declaração de Helsinque relacionada à investigação em humanos e

foi aprovado pelo Comitê de Ética dos centros clínicos participantes, estando também em adequação com as regulamentações e requerimentos da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Brasil. Além disso, todos os pacientes participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido previamente à inclusão no estudo.

Descrição do dispositivo

O desenho, o perfil e as características do stent Amazonia® PAX já foram detalhados previamente.¹⁹ Em resumo, esse dispositivo incorpora uma plataforma metálica de cromo-cobalto de baixo perfil, com espessura de 73 µm e desenho modular de células abertas, e um agente antiproliferativo, o paclitaxel, o qual é aplicado diretamente na superfície abluminal das hastes do stent, em um processo de cristalização por *spray* de microgotas. Esse procedimento acrescenta apenas 5 µm à espessura da haste e objetiva garantir a integridade do fármaco e o perfil de liberação controlada.

Procedimento

Os procedimentos percutâneos foram realizados de acordo com as diretrizes vigentes,²⁰ e a estratégia final do procedimento foi deixada a critério do operador. O implante direto de stent era permitido. O implante de um stent adicional na lesão-alvo era permitido em caso de dissecação e/ou necessidade de cobertura completa da lesão, sendo o tratamento de múltiplas lesões (máxima de duas em vasos-alvos distintos) permitido de acordo com o protocolo. Digno de nota é o fato de que apenas os pacientes tratados exclusivamente com stents Amazonia® PAX foram considerados para a análise final do Estudo PAX-B. As seguintes medidas de stent Amazonia® PAX foram disponibilizadas para o estudo: diâmetros de 2,5 mm, 3 mm e 3,5 mm e extensões de 8 mm, 12 mm, 16 mm, 20 mm e 24 mm.

A terapia antiplaquetária dupla consistiu na administração de aspirina (100-325 mg por dia) e tienopiridínico (clopidogrel 75 mg por dia). Em caso de impossibilidade ou intolerância, o uso de ticlopidina 250 mg 2 vezes por dia era permitido. A administração de clopidogrel deveria ser iniciada ao menos 24 horas antes do procedimento, sendo recomendada dose de ataque de 300 mg (ou 500 mg de ticlopidina). Após o procedimento, a terapia com aspirina era mantida indefinidamente e o tienopiridínico era mantido por, no mínimo, 12 meses, conforme as recomendações vigentes.²⁰ Com relação à terapia antitrombótica durante o procedimento, a heparina não-fractionada endovenosa era administrada na dose de 70-100 U/kg para manter um tempo de coagulação ativada > 250 segundos (ou > 200 segundos no caso de uso do inibidor da glicoproteína IIb/IIIa, o qual foi administrado a critério do operador).

Em relação à realização de exames complementares, eletrocardiograma com 12 derivações foi obtido antes,

imediatamente após e 24 horas depois do procedimento. Já os exames laboratoriais incluíam enzimas cardíacas (creatina fosfoquinase e creatina quinase fração MB) pré-procedimento (< 72 horas) e a cada 6-8 horas nas primeiras 24 horas pós-procedimento ou até a alta hospitalar.

Desfechos e definições

O desfecho primário do estudo foi a perda tardia do lúmen no segmento intrastent, conforme avaliada pela análise de angiografia coronária quantitativa aos 9 meses de seguimento. Os desfechos secundários foram falência do vaso-alvo, RLA e revascularização do vaso-alvo (RVA) aos 9 meses de seguimento, e sucesso imediato (do dispositivo, da lesão e do procedimento), eventos cardíacos adversos maiores e reestenose binária avaliados pela angiografia coronária quantitativa aos 9 meses de seguimento. Todas as mortes foram consideradas cardíacas, a não ser que uma causa não-cardíaca pudesse ser claramente estabelecida por avaliação clínica ou estudo anatomopatológico. A falência do vaso-alvo foi definida pelo desfecho composto de RVA, infarto do miocárdio e morte cardíaca. Eventos cardíacos adversos maiores foram definidos pelo desfecho composto de morte, infarto do miocárdio e RLA (percutânea ou cirúrgica). A trombose de stent foi definida de acordo com os critérios do *Academic Research Consortium*.²¹ O sucesso do dispositivo foi definido pela entrega e pelo implante do stent do estudo no local da lesão com sucesso. O sucesso da lesão (angiográfico) foi definido pela obtenção de estenose do diâmetro (ES) < 50% na lesão-alvo ao final do procedimento. Já o sucesso do procedimento foi definido pelo sucesso da lesão sem a ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores durante a hospitalização índice.

Análise angiográfica

A aquisição de imagens angiográficas ocorreu após a administração intracoronária de nitrato (100-200 µg) e incluiu duas projeções ortogonais (> 30 graus), que visavam a otimizar a visualização da lesão-alvo. As análises angiográficas qualitativas e quantitativas seriadas foram realizadas pré- e pós-procedimento e no seguimento de 9 meses e analisadas de forma independente pelo Laboratório de Análises Angiográficas do Cardiovascular Research Center (São Paulo, SP). No geral, as análises qualitativas seguiram definições previamente estabelecidas, incluindo características do vaso, morfologia da lesão e fluxo coronário.²² Já as análises de angiografia coronária quantitativa foram realizadas *off-line* por operadores experientes com o método e alheios aos dados do procedimento, por meio do sistema computadorizado de análise quantitativa com detecção semiautomática das bordas luminais validado e disponível comercialmente QAngio® XA versão 7.2 (Medis, Leiden, Holanda), o qual incorpora uma ferramenta para a realização de análise segmentar. A extensão da lesão foi delimitada pela distância entre os pontos imediatamente antes e após a estenose-alvo

considerados isentos de processo ateromatoso, ou seja, a transição entre o segmento estenótico e as referências normais (5-10 mm). O diâmetro mínimo do lúmen (DML) e o diâmetro de referência do vaso (DRV) foram utilizados para calcular a ES por meio da fórmula: $ES (\%) = [1 - (DML/DRV)] \times 100$. Ganho imediato foi definido como a diferença de DLM pré- e pós-procedimento (DLM pós-procedimento - DLM pré-procedimento). Perda tardia do lúmen foi definida como a diferença de DLM pós-procedimento e no seguimento de tardio (DLM pós-procedimento - DLM aos 9 meses). Reestenose binária foi definida como presença de $ES \geq 50\%$ no segmento tratado no seguimento tardio, sendo classificada como focal (< 10 mm) ou difusa (≥ 10 mm). As reestenoses ainda foram classificadas segundo Mehran.²³ As variáveis quantitativas foram reportadas nos segmentos intrastent e intrassegmento, o qual incorpora o segmento intrastent mais os 5 mm das bordas.⁶

Seguimento clínico e banco de dados

O seguimento clínico foi planejado para ser realizado em 1 mês, 6 meses, 9 meses e 12 meses após o procedimento, e anualmente até 5 anos, consistindo de visita médica ou contato telefônico realizado segundo protocolo pré-definido. Aos 9 meses de seguimento, deveria ser obtido reestudo angiográfico obrigatório. O sistema de captura de dados eletrônico utilizado foi baseado em plataforma Oracle (Redwood Shores, Estados Unidos) com acesso restrito através de senhas pessoais. Os dados inseridos foram conferidos para correção de possíveis discrepâncias ou informações inconsistentes através de monitoria remota, realizada em 100% dos casos. Monitoria física (presencial) foi realizada em uma amostragem de 15% dos casos, selecionados de maneira aleatória. Em ambos os casos (monitorias remota e física), os procedimentos estiveram a cargo do Centro Coordenador dos Dados do estudo. Todos os eventos adversos tiveram suas informações conferidas diretamente na documentação fonte, sendo posteriormente adjudicados por um Comitê de Eventos Clínicos independente formado por três experientes profissionais das áreas de cardiologia clínica e invasiva. Para a análise atual, foram reportados os resultados do procedimento, do reestudo angiográfico aos 9 meses e do seguimento clínico até 12 meses.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas como números absolutos e frequências. As variáveis quantitativas foram apresentadas como média e desvio padrão (\pm DP) ou mediana e intervalo interquartil [25%; 75%].

RESULTADOS

No total, foram incluídos 103 pacientes entre dezembro de 2008 e novembro de 2009. As características clínicas basais são apresentadas na Tabela 1. No geral,

TABELA 1
Características clínicas basais

Variável	n = 103 pacientes
Média de idade, anos	61,3 \pm 11,4
Sexo feminino, n (%)	24 (23,3)
Diabetes melito, n (%)	27 (26,2)
Em uso de insulina	5 (4,8)
Hipertensão arterial sistêmica, n (%)	74 (71,8)
Dislipidemia, n (%)	64 (62,1)
Tabagismo, n (%)	23 (22,3)
IAM prévio, n (%)	43 (41,7)
ICP prévia, n (%)	20 (19,4)
RM prévia, n (%)	0
Apresentação clínica, n (%)	
Isquemia silenciosa	29 (28,1)
Angina estável	49 (47,6)
Angina instável	25 (24,3)

IAM = infarto agudo do miocárdio; ICP = intervenção coronária percutânea; RM = cirurgia de revascularização do miocárdio.

a média das idades era de 61,3 \pm 11,4 anos, 26,2% eram diabéticos e 41,7% relataram infarto do miocárdio prévio. Em relação à apresentação clínica, aproximadamente metade dos pacientes tinha angina estável.

Os dados angiográficos são apresentados na Tabela 2. No total, foram incluídas 127 lesões (1,24 \pm 0,43 lesão por paciente) e a artéria descendente anterior foi o vaso-alvo mais tratado (39,4%). Adicionalmente, lesões de elevada complexidade (tipo B2/C) foram encontradas na maioria dos casos (71,6%). Durante o procedimento, a via radial foi utilizada em 46,6% dos casos e o implante de um segundo stent na lesão-alvo foi realizado em 4,7% (Tabela 3). Ao final da intervenção coronária percutânea, foi obtido sucesso tanto do dispositivo como angiográfico em 100% dos casos.

A Tabela 4 apresenta os resultados da análise de angiografia coronária quantitativa no pré- e pós-procedimento. No seguimento angiográfico de 9 meses (92,1% das lesões), as medianas da perda tardia do lúmen intrassegmento e intrastent foram, respectivamente, de 0,64 [0,32; 0,92] mm e 0,91 [0,50; 1,21] mm (Tabela 5). Já a taxa de reestenose foi de 19,7%, sendo a maioria das recorrências do tipo focal intrastent (Tabela 6).

Em relação aos eventos clínicos na fase intrahospitalar, 4 pacientes (3,9%) apresentaram infarto do miocárdio periprocedimento (todos sem onda Q), e um desses eventos levou à RLA. Nesse caso, o paciente retornou ao laboratório de hemodinâmica no mesmo dia do procedimento índice em decorrência de

TABELA 2
Dados angiográficos

Variável	n = 127 lesões
Vaso-alvo, n (%)	
DA	50 (39,4)
Cx	44 (34,7)
CD	33 (26)
Localização (segmento), n (%)	
Ostial	1 (0,8)
Proximal	47 (37)
Médio	64 (50,4)
Distal	15 (11,8)
Tipo de lesão (ACC/AHA), n (%)	
A	13 (10,2)
B1	23 (18,1)
B2	84 (66,1)
C	7 (5,5)

ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; CD = coronária direita; Cx = circunflexa; DA = descendente anterior.

TABELA 3
Procedimento

Variável	n = 103 pacientes (127 lesões)
Acesso radial, n (%)	48/103 (46,6)
Pré-dilatação, n (%)	54/127 (42,5)
Extensão nominal do balão, mm	13,9 ± 3,2
Diâmetro nominal do balão, mm	2,68 ± 0,88
Pressão de insuflação do balão, atm	10,6 ± 2,9
Stent do estudo implantado, n (%)	127/127 (100)
Extensão nominal do stent, mm	16,9 ± 3,9
Diâmetro nominal do stent, mm	3,02 ± 0,37
Pressão de liberação do stent, atm	13,5 ± 3,5
Stent adicional implantado, n (%)	6/127 (4,7)
Pós-dilatação, n (%)	73/127 (57,5)
Extensão nominal do balão, mm	11,5 ± 2,6
Diâmetro nominal do balão, mm	3,21 ± 0,41
Pressão de insuflação do balão, atm	16,9 ± 3,8
Fluxo TIMI final grau 3, n (%)	127/127 (100)

TIMI = *Thrombolysis In Myocardial Infarction*.

sintomas de isquemia iniciados após o procedimento. No exame angiográfico, evidenciou-se dissecação na borda do stent previamente implantado, a qual foi

TABELA 4
Angiografia quantitativa pré- e pós-procedimento

Variável	n = 127 lesões
<i>Pré-procedimento</i>	
Extensão da lesão, mm	12,1 [9,9; 15,8]
DRV, mm	2,92 [2,64; 3,21]
DML, mm	0,70 [0,43; 1,00]
ES, %	74,8 [64,8; 86,0]
<i>Pós-procedimento</i>	
DRV, mm	2,95 [2,70; 3,30]
Intrassegmento	
DML, mm	2,46 [2,22; 2,77]
ES, %	15 [10,3; 21,1]
Ganho imediato, mm	1,74 [1,40; 2,06]
Intrastent	
DML, mm	2,79 [2,53; 3,11]
ES, %	5,7 [3,6; 8,5]
Ganho imediato, mm	2 [1,72; 2,40]
Razão balão:artéria	1,10 [1,06; 1,16]

DML = diâmetro mínimo do lúmen; DRV = diâmetro de referência do vaso; ES = estenose do diâmetro.

TABELA 5
Seguimento angiográfico aos 9 meses

Variável	n = 117 lesões
DRV, mm	2,81 [2,41; 3,07]
Intrassegmento	
DML, mm	1,84 [1,40; 2,25]
ES, %	31,7 [21,5; 44,7]
Perda tardia do lúmen, mm	0,64 [0,32; 0,92]
Intrastent	
DML, mm	1,94 [1,41; 2,30]
ES, %	27,3 [16,4; 41,8]
Perda tardia do lúmen, mm	0,91 [0,50; 1,21]

DML = diâmetro mínimo do lúmen; DRV = diâmetro de referência do vaso; ES = estenose do diâmetro.

tratada com o implante de um stent adicional fazendo sobreposição das hastes com o outro stent. Entre a alta hospitalar e 30 dias, houve a ocorrência de um novo infarto do miocárdio (não-Q). A Figura 1 apresenta as taxas cumulativas de eventos adversos após a alta hospitalar até o seguimento de 12 meses (100% dos pacientes). De maneira geral, as taxas de falência do vaso-alvo (22,3%) e de eventos cardíacos adversos maiores (22,3%) ao final de um ano foram diretamente

TABELA 6
Reestenose binária

Seguimento angiográfico aos 9 meses	n = 117 lesões
Total, n (%)	23 (19,7)
Classificação de Mehran ²³ , n	
Tipo 1A	0
Tipo 1B	0
Tipo 1C	18
Tipo 1D	0
Tipo 2	2
Tipo 3	0
Tipo 4	3

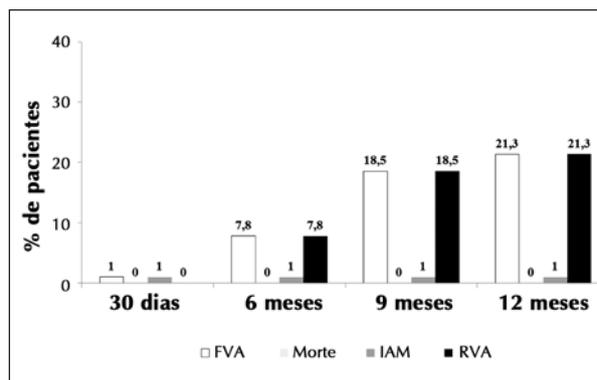


Figura 1. Eventos adversos cumulativos após a alta hospitalar até 12 meses de seguimento clínico (n = 103). FVA = falência do vaso-alvo; IAM = infarto agudo do miocárdio; RVA = revascularização do vaso-alvo.

relacionadas às taxas de RLA e RVA. Não ocorreram óbitos por qualquer causa ou trombozes de stent durante o seguimento do estudo.

DISCUSSÃO

Neste registro prospectivo, multicêntrico, internacional, o stent não-polimérico Amazonia® PAX liberador de paclitaxel demonstrou excelentes resultados imediatos (sucesso do dispositivo/angiográfico em 100% e sucesso do procedimento em 96,1%) e segurança sustentada em um ano. Entretanto, sua efetividade clínica se mostrou menor que a registrada por outros SFs, com e sem polímero.^{1-3,7-11,24-28} Notavelmente, os achados angiográficos no seguimento tardio do estudo PAX-B assemelham-se aos resultados reportados com outros dispositivos não-poliméricos liberadores de paclitaxel testados anteriormente,⁶ os quais também confirmam, de certa forma, os resultados prévios de menor eficácia na supressão de proliferação neointimal do stent Amazonia® PAX na comparação direta com o stent Taxus® Liberté liberador de paclitaxel com polímero durável.¹⁹

No geral, os SFs de primeira geração, como Cypher® (Cordis, Miami Lakes, Estados Unidos) e Taxus® demonstraram efetividade clínica marcante e sustentada.²⁹ Entretanto, os componentes poliméricos duráveis, utilizados como carreadores de fármaco nesses dispositivos, demonstraram causar resposta inflamatória local intensa,^{30,31} a qual tem sido associada a recorrências e fenômenos trombóticos a longo prazo.^{15,16,32,33} Logo, a segunda geração de SFs introduziu polímeros mais biocompatíveis e também sistemas com polímeros biodegradáveis.^{7,8,10,11} Estudos recentes sugerem melhor perfil de segurança desses dispositivos em comparação com os SFs de primeira geração, sem comprometer a efetividade clínica.^{34,35} Mesmo assim, o desenvolvimento de SFs sem polímero (SFs de terceira geração) poderiam, pelo menos em tese, oferecer vantagens adicionais, incluindo: a) evitar os efeitos adversos da presença prolongada ou temporária de resíduos poliméricos, b) otimizar a cicatrização vascular; c) sustentar a integridade da superfície do stent; e d) possibilitar a manutenção de terapia antiplaquetária dupla por períodos mais curtos.³⁶ Contudo, a retirada do polímero dos SFs pode comprometer sobremaneira sua eficácia, uma vez que é o componente responsável não só pelo carregamento da droga, mas também por controlar sua cinética de liberação.⁶ Estudos prévios demonstraram que a cobertura não-polimérica de stent com fármacos é segura e pode levar à redução dose-dependente das taxas de reestenose, mas também evidenciam o aspecto crítico relacionado ao perfil de eluição do fármaco antiproliferativo.^{6,17,18} Na análise atual, apesar do número de amostra relativamente pequeno (n = 103), não se observou comprometimento da segurança, a despeito da elevada prevalência de pacientes e lesões complexas, incluindo ausência de morte ou trombose de stent até 12 meses de seguimento. No entanto, as taxas inesperadamente altas de recorrência evidenciaram o desafio tecnológico para manutenção da eficácia na ausência do polímero.

No estudo prospectivo, randomizado, multicêntrico DELIVER, que incluiu 1.043 pacientes, o SF não-polimérico liberador de paclitaxel Achieve® (Guidant Corp., Santa Clara, Estados Unidos) demonstrou média de perda tardia do lúmen intrastent de $0,81 \pm 0,60$ mm no seguimento de 8 meses (vs. $0,98 \pm 0,57$ mm no grupo controle, tratado com SNFs; P = 0,003); no entanto, tal diferença não se traduziu em reduções significativas das taxas de reestenose binária ou RLA. Nesse caso, o dispositivo do grupo ativo (stent Achieve®) recebia uma cobertura de paclitaxel na dose de $3 \mu\text{g}$ por mm^2 de área de superfície de stent.⁶ Já no SF de primeira geração Taxus® Liberté, o qual incorpora um polímero durável, a dose de paclitaxel é bastante reduzida ($1 \mu\text{g}$ por mm^2 de área de superfície de stent).³ Mesmo assim, estudos pré-clínicos estimaram perda significativa do agente antiproliferativo (até 40% do total) durante a entrega do stent com o dispositivo não-polimérico em comparação com < 10% de eluição do fármaco

em 30 dias no stent Taxus[®].^{3,6} Com o stent Amazonia[®] PAX testado nos estudos PAX-A e PAX-B, as medianas de perda tardia do lúmen intrastent foram de 0,77 [0,47; 1,05] mm (4 meses) e 0,91 [0,50; 1,21] mm (9 meses), respectivamente. Digno de nota é o fato de que a dose (ou concentração) de paclitaxel era de 0,67 µg por cm² de área de superfície de stent, sendo 33-52% do fármaco liberados nas primeiras 8 horas, 55-75% em uma semana, e 100% em 45 dias.¹⁹ Dessa forma, a cinética de liberação da droga parece explicar, pelo menos em parte, a maior eficácia observada com SFs poliméricos vs. não-poliméricos, a despeito de utilização de fármaco idêntico (no caso paclitaxel) e dose reduzida.^{6,19} Tal fato também já foi evidenciado com stents liberadores de drogas da classe "limus".^{1,2,7,11,24,25} Resultados angiográficos tardios com o SF não-polimérico liberador de sirolimus Yukon[®] (Translumina GmbH, Hechingen, Alemanha) demonstraram eficácia relativamente menor em comparação com os resultados classicamente reportados com o SF de primeira geração liberador de sirolimus Cypher[®]. No estudo prospectivo, randomizado, *Intracoronary Stenting and Angiographic Restenosis* (ISAR-TEST), que incluiu 450 pacientes, a média de perda tardia do lúmen intrastent foi de 0,48 ± 0,61 mm com o stent Yukon[®] (vs. 0,48 ± 0,58 mm com o stent Taxus[®]).²⁴ De forma semelhante, no estudo ISAR-TEST 3, o qual comparou 3 stents liberadores de sirolimus incluindo sistemas não-polimérico vs. polímero biodegradável vs. polímero durável (Cypher[®]), a perda tardia do lúmen intrastent foi de 0,47 ± 0,56 mm vs. 0,17 ± 0,45 mm vs. 0,23 ± 0,46 mm, respectivamente.³⁷

Alternativas testadas nos SFs não-poliméricos têm sido a incorporação de componentes carreadores não-poliméricos e a modificação estrutural das superfícies metálicas. O sistema VESTAsync (MIV Therapeutics, Atlanta, Estados Unidos) conta com uma cobertura de hidroxiapatita microporosa que carrega o fármaco sirolimus em dose reduzida (aproximadamente 40% da dose utilizada no stent Cypher[®]). No estudo inicial em humanos (n = 15), a perda tardia do lúmen intrastent foi de 0,30 ± 0,25 mm aos 4 meses e de 0,36 ± 0,23 mm aos 9 meses. Correspondentemente, o percentual do volume de obstrução pelo ultrassom intracoronário foi de 2,8 ± 2,2% aos 4 meses e de 4 ± 2,2% aos 9 meses. É importante salientar o fato de o stent VESTAsync exibir perfil de eluição da droga similar ao do stent Cypher[®], sendo a liberação total atingida aos 90 dias.^{25,28} Ademais, os resultados de um novo sistema não-polimérico utilizando substâncias carreadoras ativas liberadas a partir de uma superfície "bioindutora" (Cre8, CID, Saluggia, Itália) foram recentemente reportados. Nesse estudo prospectivo e randomizado (n = 323), o stent Cre8 não-polimérico liberador de fármaco "limus" mostrou perda tardia do lúmen intrastent aos 6 meses de 0,14 ± 0,36 mm vs. 0,34 ± 0,40 mm com o stent Taxus[®] Liberté (P < 0,0001).²⁶ Por último, o stent BioFreedom[®] (Biosensors International, Singapura) incorpora uma

tecnologia sem polímero com uma superfície metálica abluminal modificada, resultando em estrutura microporosa que permite a adesão e a liberação do agente antiproliferativo Biolimus A9. No estudo prospectivo, randomizado, BIOFREEDOM, 182 pacientes foram randomizados em 3 grupos e divididos em 2 coortes, de acordo com o reestudo angiográfico aos 4 meses (n = 75) ou 12 meses (n = 107). Aos 4 meses, os valores de mediana de perda tardia do lúmen intrastent foram de 0,08 [0,02; 0,14] mm, 0,12 [0,07; 0,25] mm vs. 0,37 [0,14; 0,50] mm para os grupos BioFreedom dose padrão, BioFreedom dose reduzida vs. Taxus[®] Liberté; já aos 12 meses, os valores foram de 0,17 [0,09; 0,39] mm, 0,22 [0,17; 0,66] mm vs. 0,35 [0,22; 0,57] mm, respectivamente (P = 0,001 para não-inferioridade na comparação do grupo BioFreedom dose padrão vs. Taxus[®]).²⁷ Notavelmente, tanto o stent Cre8 quanto o BioFreedom demonstraram eficácia relativamente superior à de outros SFs não-poliméricos reportados.^{26,27} As possíveis razões incluem a utilização de fármaco da família "limus", o qual já demonstrou superioridade na inibição da hiperplasia neointimal em relação a outras classes de drogas incluindo o paclitaxel.³⁸ Também, o sistema Cre8 apresenta cinética de liberação do fármaco semelhante à dos SFs poliméricos de primeira e segunda gerações.²⁶ Diferentemente, em torno de 90% da droga é liberada nas primeiras 48 horas após o implante do stent BioFreedom;²⁷ no entanto, tal fato não parece impactar a eficácia como observado em outros sistemas. Especula-se que isso de deva, provavelmente, à alta lipofilicidade do fármaco Biolimus A9 (10 vezes maior que o sirolimus), que garantiria absorção otimizada da droga e efeito antiproliferativo mais duradouro. No caso do stent Amazonia[®] PAX testado em nosso estudo, um novo modelo incluindo uma nova tecnologia de carreamento e liberação do fármaco sirolimus a partir de encapsulamento em nanopartículas (tecnologia "LEX") tem sido desenvolvido (estudos pré-clínicos em andamento), o que deve aumentar a eficácia na inibição da hiperplasia neointimal desse sistema (R. Costa, comunicação pessoal, TCT 2011. São Francisco, Estados Unidos).

CONCLUSÕES

Neste registro prospectivo, multicêntrico, internacional, o novo stent farmacológico não-polimérico Amazonia[®] PAX liberador de paclitaxel demonstrou excelentes resultados imediatos e alto perfil de segurança, incluindo ausência de morte ou trombose de stent até um ano de seguimento. Entretanto, as taxas de recorrência foram relativamente altas, em razão da pouca eficácia na inibição da formação de hiperplasia neointimal.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses relacionado a este manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IM, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2001;103(2):192-5.
2. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349(14):1315-23.
3. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;350(3):221-31.
4. 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(25):3198-206.
5. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet*. 2007;369(9562):667-78.
6. Lansky AJ, Costa RA, Mintz GS, Tsuchiya Y, Midei M, Cox DA, et al. Non-polymer-based paclitaxel-coated coronary stents for the treatment of patients with de novo coronary lesions: angiographic follow-up of the DELIVER clinical trial. *Circulation*. 2004;109(16):1948-54.
7. Meredith IT, Ormiston J, Whitbourn R, Kay IP, Muller D, Bonan R, et al. First-in-human study of the endeavor ABT-578-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent system in *de novo* native coronary artery lesions: ENDEAVOR I Trial. *EuroIntervention*. 2005;1(2):157-64.
8. Serruys PW, 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.
9. Costa RA, Lansky AJ, Mintz GS, Mehran R, Tsuchiya Y, Negoita M, et al. Angiographic results of the first human experience with everolimus-eluting stents for the treatment of coronary lesions (the Future I trial). *Am J Cardiol*. 2005;95(1):113-6.
10. Costa RA, Lansky AJ, Abizaid A, Mueller R, Tsuchiya Y, Mori K, et al. Angiographic results of the first human experience with the Biolimus A9 drug-eluting stent for de novo coronary lesions. *Am J Cardiol*. 2006;98(4):443-6.
11. Meredith IT, Worthley S, Whitbourn R, Walters D, Popma J, Cutlip D, et al. The next-generation endeavor resolute stent: 4-month clinical and angiographic results from the endeavor resolute first-in-man trial. *EuroIntervention*. 2007;3(1):50-3.
12. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293(17):2126-30.
13. Costa RA, Sousa AGMR, Moreira AC, Costa JR Jr, Maldonado G, Cano M, et al. Trombose de stent farmacológico no "mundo-real": análise crítica do Registro DESIRE (Drug-Eluting Stent in the Real World). *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2008;16(2):144-54.
14. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(1):193-202.
15. Finn AV, Nakazawa G, Joner M, Kolodgie FD, Mont EK, Gold HK, et al. Vascular responses to drug eluting stents: Importance of delayed healing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(7):1500-10.
16. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation*. 2004;109(6):701-5.
17. Park SJ, Shim WH, Ho DS, Raizner AE, Park SW, Hong MK, et al. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1537-45.
18. Gershlick A, De Scheerder I, Chevalier B, Stephens-Lloyd A, Camenzind E, Vrints C, et al. Inhibition of restenosis with a paclitaxel-eluting, polymer-free coronary stent: the European evaluation of pacliTaxel Eluting Stent (ELUTES) trial. *Circulation*. 2004;109(4):487-93.
19. Chamié D, Costa JR Jr, Abizaid A, Costa RA, Feres F, Staico R, et al. Comparação randomizada entre o stent eluidor de paclitaxel de nova geração sem polímero e o stent eluidor de paclitaxel com polímero durável em pacientes com doença arterial coronária: resultados da análise angiográfica e ultrassonográfica seriada do Estudo PAX-A. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2011;19(4):379-91.
20. King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review new Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation*. 2008;117(2):261-95.
21. Cutlip DE, 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.
22. Popma JJ, Gibson CM. Qualitative and quantitative angiography. In: Topol EJ, ed. *Textbook of interventional cardiology*. Philadelphia: Saunders; 2003.
23. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation*. 1999;100(18):1872-8.
24. Mehilli J, Kastrati A, Wessely R, Dibra A, Hausleiter J, Jaschke B, et al. Randomized trial of a nonpolymer-based rapamycin-eluting stent versus a polymer-based paclitaxel-eluting stent for the reduction of late lumen loss. *Circulation*. 2006;113(2):273-9.
25. Costa JR Jr, Abizaid A, Costa R, Feres F, Tanajura LF, Maldonado G, et al. 1-year results of the hydroxyapatite polymer-free sirolimus-eluting stent for the treatment of single de novo coronary lesions: the VESTASYNC I trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(5):422-7.
26. Carriè D, Berland J, Verheye S, Hauptmann KE, Vrolix M, Violini R, et al. A multicenter randomized trial comparing amphilimus- with paclitaxel-eluting stents in de novo native coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(15):1371-6.
27. Costa RA, Abizaid A, Mehran R, Magalhaes MA, Gambone L, Parise H, et al. De novo coronary lesions treated with the novel polymer-free biolimus-a9 coated stents: 12-month angiographic results from the prospective, randomized, multicenter biofreedom clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:E1645.
28. Costa JR Jr, Abizaid A, Costa R, Feres F, Tanajura LF, Mattos LA, et al. Preliminary results of the hydroxyapatite nonpolymer-based sirolimus-eluting stent for the treatment of single de novo coronary lesions a first-in-human analysis of a third-generation drug-eluting stent system. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1(5):545-51.
29. 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(10):998-1008.

30. van der Giessen WJ, Lincoff AM, Schwartz RS, van Beusekom HM, Serruys PW, Holmes DR Jr, et al. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation*. 1996; 94(7):1690-7.
31. Suzuki T, Kopia G, Hayashi S, Bailey LR, Llanos G, Wilensky R, et al. Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. *Circulation*. 2001; 104(10):1188-93.
32. Cook S, Ladich E, Nakazawa G, Eshthardi P, Neidhart M, Vogel R, et al. Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis. *Circulation*. 2009;120(5):391-9.
33. Cook S, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Morger C, Seiler C, et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation*. 2007;115(18):2426-34.
34. 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.
35. 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.
36. Abizaid A, Costa JR Jr. New drug-eluting stents: an overview on biodegradable and polymer-free next-generation stent systems. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3(4):384-93.
37. Mehilli J, Byrne RA, Wieczorek A, Iijima R, Schulz S, Bruskina O, et al. Randomized trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis. *Eur Heart J*. 2008;29(16):1975-82.
38. 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(8):895-904.