

Uso *Off-Label* de Stent Farmacológico: Eficácia *versus* Efetividade

Ver artigo relacionado
na página 31

Fábio Sândoli de Brito Jr.¹, Adriano Caixeta²

Em 2003 e 2004, o *Food and Drug Administration* (FDA), órgão governamental americano que controla o setor de alimentos e remédios nos Estados Unidos, aprovou para uso clínico os dois primeiros stents farmacológicos, Cypher™ (Cordis Corporation – Warren, Estados Unidos) e Taxus™ (Boston Scientific – Natick, Estados Unidos), eluidores de sirolimus e paclitaxel, respectivamente. A decisão do FDA baseou-se nos excelentes resultados de estudos clínicos randomizados de fase III (SIRIUS e TAXUS IV) comparando o stent farmacológico a seu equivalente stent convencional, em condições de baixa ou de moderada complexidade clínica e anatômica, registradas nas bulas desses dispositivos e conhecidas como indicações *on-label*. Mais recentemente, a apresentação dos resultados dos estudos randomizados ENDEAVOR IV e SPIRIT III, também com critérios de inclusão pouco complexos, levaram, em 2008, à aprovação para uso clínico nos Estados Unidos dos stents Endeavor™ (Medtronic – Santa Rosa, Estados Unidos) e Xience V™/Promus (Abbott Vascular – Abbott Park, Estados Unidos/Boston Scientific – Natick, Estados Unidos), eluidores de zotarolimus e everolimus, respectivamente. No Brasil, nos países europeus e em diversos outros países do mundo, os resultados de outros estudos preliminares demonstrando a superioridade dos stents farmacológicos em prevenir a reestenose, também realizados em situações de baixa complexidade, foram críticos para sua aprovação e rápida incorporação com, pelo menos, um ano de antecedência em relação ao FDA. De fato, dada a expressiva redução de eventos clínicos relacionados à reestenose, a confiança no uso dos stents farmacológicos aumentou e os cardiologistas, extrapolando os resultados dos estudos randomizados iniciais, rapidamente expandiram as indicações desses dispositivos para condições mais complexas, não previstas na bula do fabricante, denominadas *off-label*. Nesse grupo, incluem-se pacientes multiarteriais, com

infarto do miocárdio, lesões longas (> 30 mm), vasos de muito pequeno calibre (< 2,5 mm), reestenoses intrastent, bifurcações, lesões com trombo e lesões em enxertos de safena, entre outras. As indicações *off-label*, já há vários anos, correspondem a mais de dois terços das indicações de stents farmacológicos, como no estudo de Costa et al.¹, publicado nesta edição da **Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva**. Esse fenômeno paradoxal – o número de implantes de stents farmacológicos proporcionalmente maior em indicações *off-label* comparado às indicações *on-label* – fica ainda mais evidente quando existem restrições de ordem econômica, como em nosso País. Nessas circunstâncias, reservam-se os stents farmacológicos justamente para as condições de maior complexidade e de maior risco de reestenose (*off-label*). Diferentemente, nas indicações *on-label*, em que existe aprovação formal para o uso do stent farmacológico, empregam-se, frequentemente, os stents convencionais, presumindo desempenho aceitável.

É importante ressaltar que a indicação preferencial para o uso dos stents farmacológicos em situações *off-label* ocorre de forma individualizada e baseia-se em consenso de especialistas, que avaliam ser esse o tratamento com a maior probabilidade de sucesso terapêutico a longo prazo, situações nas quais, sabidamente, o desempenho clínico do stent convencional é inferior. Evidentemente, não se espera que os stents farmacológicos tenham, nas situações *off-label*, desempenho semelhante àquele obtido nas indicações *on-label*. É natural que os resultados angiográficos e clínicos em situações *off-label* sejam inferiores, conforme demonstraram alguns registros de mundo real²⁻⁴ e, também, o de Costa et al.¹. Esses resultados inferiores nas situações *off-label* devem-se não ao desempenho do dispositivo *per se*, mas sim às próprias condições de apresentação da doença aterosclerótica e comorbidades, como a presença de diabetes ou insuficiên-

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

² Columbia University Medical Center e Cardiovascular Research Foundation – New York, NY, Estados Unidos.

Correspondência: Fábio Sândoli de Brito Jr. Rua Dom Armando Lombardi, 819/82-A – Jardim Guedala – São Paulo, SP, Brasil – CEP 05616-011

E-mail: fsbrito@einstein.br

Recebido em: 16/3/2009 • Aceito em: 18/3/2009

cia renal, por exemplo. Os stents convencionais também apresentam piores resultados nas situações *off-label*, comparativamente às situações *on-label*. Por isso, faz-se necessário analisar comparativamente os desempenhos dos stents farmacológicos e convencionais, exclusivamente para situações *off-label*. Nesse caso, as evidências indicam que o emprego dos stents farmacológicos se associa a taxas de morte e infarto que são, no mínimo, equivalentes às obtidas com os stents convencionais, com a clara vantagem de oferecer enorme redução da ocorrência de reestenose clínica^{5,6}. Isso atenua os questionamentos e as incertezas relativos à segurança desses dispositivos, principalmente no que se refere ao aumento da incidência de trombose tardia quando de seu emprego em situações *off-label*. Adicionalmente, cabe destacar que, nos últimos anos, inúmeros estudos randomizados demonstraram a superioridade dos stents farmacológicos em situações consideradas *off-label*, como lesões longas (com ou sem *overlap* de stents)⁷, reestenose intrastent⁸, oclusões crônicas⁹ e infarto agudo do miocárdio¹⁰.

Por fim, vale lembrar que, nessa controvérsia sobre o emprego de drogas ou dispositivos médicos em situações *off-label*, sempre há diversos atores envolvidos: a indústria, as fontes pagadoras, os pacientes, o cardiologista clínico e o intervencionista. Nesse sentido, o estudo de Costa et al.¹, demonstrando, após 2,7 anos de seguimento clínico médio, a segurança e a eficácia dos stents farmacológicos em uma população não selecionada, apoia a decisão que mais frequentemente tem sido tomada pelos intervencionistas na prática clínica e contribui para consolidar o uso dos stents farmacológicos em situações *off-label*. No entanto, o estudo de Costa et al.¹ apresenta algumas limitações que requerem cuidadosa interpretação. Trata-se de um estudo observacional não controlado e, portanto, suscetível a vieses inerentes à inabilidade de controle de numerosos fatores de confusão. Adicionalmente, o estudo não possui poder estatístico suficiente para analisar variáveis clínicas isoladas e infrequentes, como morte cardíaca e trombose de stent. Por fim, foram excluídos do estudo pacientes na fase aguda do infarto e lesões em enxertos de safena, condições nas quais as taxas de eventos adversos são maiores. Assim, esses seus resultados não podem ser extrapolados e não são representativos de todas as indicações *off-label*. De qualquer forma, o estudo de Costa et al.¹ reforça os dados da literatura e tem o grande mérito de confirmar que os stents farmacológicos, comprovadamente eficazes, são, também, efeti-

vos, ou seja, eficazes em condições reais da prática clínica diária e não apenas no cenário ideal do estudo randomizado.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declararam inexistência de conflito de interesses.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Costa Jr JR, Sousa AGMR, Costa R, Moreira A, Cano M, Maldonado G, et al. Até que ponto a complexidade angiográfica influi nos resultados tardios de pacientes tratados com stents farmacológicos? Comparação entre indicações *on-label* e *off-label* no Registro DESIRE. Rev Bras Cardiol Invas. 2009;17(1):31-8.
2. Beohar N, Davidson CJ, Kip KE, Goodreau L, Vlachos HA, Meyers SN, et al. Outcomes and complications associated with off-label and untested use of drug-eluting stents. JAMA. 2007;297(18):1992-2000.
3. Rao SV, Shaw RE, Brindis RG, Klein LW, Weintraub WS, Peterson ED. On- versus off-label use of drug-eluting coronary stents in clinical practice (report from the American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry [NCDR]). Am J Cardiol. 2006;97(10):1478-81.
4. Win HK, Caldera AE, Maresh K, Lopez J, Rihal CS, Parikh MA, et al. Clinical outcomes and stent thrombosis following off-label use of drug-eluting stents. JAMA. 2007;297(18):2001-9.
5. Applegate RJ, Sacrinty MT, Kutcher MA, Santos RM, Gandhi SK, Baki TT, et al. "Off-label" stent therapy 2-year comparison of drug-eluting versus bare-metal stents. J Am Coll Cardiol. 2008;51(6):607-14.
6. Marroquin OC, Selzer F, Mulukutla SR, Williams DO, Vlachos HA, Wilensky RL, et al. A comparison of bare-metal and drug-eluting stents for off-label indications. N Engl J Med. 2008;358(4):342-52.
7. Grube E, Dawkins KD, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A, et al. TAXUS VI 2-year follow-up: randomized comparison of polymer-based paclitaxel-eluting with bare metal stents for treatment of long, complex lesions. Eur Heart J. 2007;28(21):2578-82.
8. Dibra A, Kastrati A, Alfonso F, Seyfarth M, Pérez-Vizcayno MJ, Mehilli J, et al. Effectiveness of drug-eluting stents in patients with bare-metal in-stent restenosis: meta-analysis of randomized trials. J Am Coll Cardiol. 2007;49(5):616-23.
9. Suttrop MJ, Laarman GJ, Rahel BM, Kelder JC, Bosschaert MA, Kiemeneij F, et al. Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries II (PRISON II): a randomized comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions. Circulation. 2006;114(9):921-8.
10. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J. 2007;28(22):2706-13.