

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

José de Ribamar Costa Jr.¹, Amanda G. M. R. Sousa¹, Ricardo Costa¹, Adriana Moreira¹, Manuel Cano¹, Galo Maldonado¹, Mariana Carballo¹, Cantídio Campos Neto¹, Cesar Jardim¹, Ricardo Pavanello¹, Otávio Berwanger¹, J. Eduardo Sousa¹

RESUMO

Introdução: Embora os stents farmacológicos (SF) tenham se mostrado superiores aos não-farmacológicos (SNF) em reduzir reestenose, não está ainda totalmente definida a segurança desses instrumentais quando utilizados para tratar lesões mais complexas. Objetivamos determinar os desfechos clínicos bastante tardios de pacientes tratados com SF para indicações *off-label*. **Método:** Incluímos nesta análise os pacientes consecutivos tratados apenas com SF, entre maio de 2002 e janeiro de 2008, em uma única instituição. Foram excluídos pacientes que receberam SF e SNF no mesmo procedimento, aqueles tratados em fase aguda do infarto agudo do miocárdio (IAM) e os que apresentavam lesões em pontes de safena. Os pacientes foram divididos em dois grupos, conforme a indicação para uso do stent: grupo *on-label*, pacientes com lesão única, *de novo*, em vaso de calibre entre 2,5 mm e 3,5 mm, com lesões que não excedessem 30 mm em extensão no caso do stent CypherTM e 28 mm quando o SF utilizado fosse o TaxusTM; e grupo *off-label*, que incluiu os demais pacientes. Os desfechos primários avaliados foram: ocorrência de óbito cardíaco, IAM e trombose no longo prazo (> 1 ano). **Resultados:** A maioria dos pacientes tratados era do grupo *off-label* [1.702 (78,5%) pacientes de 2.167]. O seguimento clínico completo foi obtido em 98,3% da população. Os pacientes do grupo *off-label* apresentaram maiores taxas de óbito cardíaco (3,0% vs. 2,6%; P = 0,037), IAM (4,1% vs. 2%; P = 0,005) e trombose do stent (1,9% vs. 0,6%; P = 0,021), porém com taxas equivalentes de nova revascularização da lesão-alvo. **Conclusões:** Neste registro, o uso de SF em situações de elevada complexidade angiográfica associou-se a baixas taxas de eventos adver-

ABSTRACT

Does Lesion Complexity Impact Long-Term Outcomes of Patients Treated with Drug-Eluting Stents? A Comparison Between On-Label and Off-Label Indications in the DESIRE Registry

Background: Although superior to bare metal stents (BMS) in reducing restenosis, drug-eluting stents (DES) long-term safety, especially after being deployed to treat complex lesions, has not been completely established. We sought to evaluate very late clinical outcomes of DES in the off-label scenario. **Methods:** Between May 2002 and January 2008 all consecutive patients treated solely with DES were prospectively enrolled in the single center DESIRE registry. Patients with acute myocardial infarction and saphenous vein grafts were excluded. Patients were divided into two groups, according to their "label" status: on-label group, patients with a single *de novo* lesion located in a native coronary artery of 2.5 to 3.5 mm in diameter and < 28 mm (Taxus[®]) or < 30 mm (Cypher[®]) in length. The off-label group included the remaining patients. Our primary objective was to compare the long-term (> 1 year) incidence of cardiac death, non-fatal myocardial infarction (MI) and stent thrombosis (ST) between the 2 groups. **Results:** Most of the enrolled patients were off-label [1,702 (78.5%) patients of 2,167]. Complete follow-up data were obtained in 98.3% of the cases. Off-label patients presented a higher incidence of cardiac death (3.0% vs. 2.6%; P = 0.037), MI (4.1% vs. 2.0%; P = 0.005) and ST (1.9% vs. 0.6%; P = 0.021). Need for repeat lesion revascularization was similar between groups. **Conclusion:** In the DESIRE registry, DES in patients with a very complex profile was associated with low rates of major adverse cardiac events (< 11%) and ST (< 2.0%) up

¹ Instituto de Ensino e Pesquisa – Hospital do Coração – Associação do Sanatório Sírio – São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: J. Eduardo Sousa. Rua Desembargador Eliseu Guilherme, 147 – Paraíso – São Paulo, SP, Brasil – CEP 04004-030
E-mail: jesousa@uol.com.br

Recebido em: 2/2/2009 • Aceito em: 23/3/2009

os maiores (< 11%) e trombose de stent (< 2%). Entretanto, quando comparados aos pacientes de menor complexidade, essa população apresentou pior evolução tardia.

DESCRITORES: Stents farmacológicos. Resultado de tratamento. Trombose.

Os stents farmacológicos reduziram sobremaneira a reestenose clínica e a necessidade de novas intervenções nas lesões tratadas, quando comparados aos stents não-farmacológicos¹⁻³. Os estudos iniciais que culminaram com a liberação clínica desses novos dispositivos, porém, foram restritos a subgrupos específicos de pacientes e lesões, em geral de baixa e moderada complexidades⁴⁻⁷.

Entretanto, logo a comunidade intervencionista percebeu que os benefícios maiores dessa nova tecnologia poderiam advir de seu uso em situações de maior complexidade, não testadas nos estudos controlados (situações ditas *off-label*).

Os resultados dos primeiros registros de mundo real foram praticamente unânimes em apontar a superior eficácia dos stents farmacológicos sobre os stents não-farmacológicos em reduzir novas intervenções nos mais diversos cenários, inclusive sendo maior o benefício quanto mais complexo fosse o paciente e a lesão abordados com stents farmacológicos⁸⁻¹⁰. Por outro lado, alguns registros trouxeram resultados conflitantes e por vezes preocupantes quanto à segurança dos stents farmacológicos nos cenários de maior complexidade, com possibilidade de incremento das taxas de infarto agudo do miocárdio e trombose, sobretudo no seguimento clínico tardio (> 1 ano)^{11,12}.

Na presente análise, objetivamos comparar, no longo prazo, a segurança e a eficácia dos stents farmacológicos quando utilizados para tratamento de lesões de baixa a moderada complexidades (*on-label*) e de lesões de maior complexidade (*off-label*).

MÉTODO

Casuística e desenho do estudo

Desde maio de 2002, quando o primeiro stent farmacológico foi aprovado para uso clínico em nosso País, todos os pacientes tratados exclusivamente com esses instrumentais no Hospital do Coração – Associação do Sanatório Sírio (HCor), em São Paulo, foram incluídos no registro *Drug-Eluting Stents In the REal world* (DESIRE). Os resultados gerais desse registro já foram previamente publicados¹³, razão pela qual não nos deteremos em pormenorizá-lo.

O presente estudo representa uma subanálise daquele registro, incluindo pacientes consecutivamente

to 6-year follow-up; however, the outcomes in this subset are still inferior compared to those with strict indications for DES.

DESCRIPTORS: Drug-eluting stents. Treatment outcome. Thrombosis.

tratados com stents farmacológicos entre maio de 2002 e janeiro de 2008, no HCor.

Foram excluídos apenas pacientes que receberam stents farmacológicos e stents não-farmacológicos no mesmo procedimento e aqueles tratados em fase aguda (< 72 horas) de infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST ou aqueles com lesões localizadas em pontes de safena, uma vez que os portadores dessas afecções têm, por condições intrínsecas de sua própria doença, pior sobrevida livre de evento em relação aos demais portadores de doença aterosclerótica coronariana.

Os pacientes incluídos nesta subanálise foram subdivididos em dois grupos, de acordo com a indicação para implante do stent farmacológico. O grupo *on-label* constituiu-se de pacientes com lesão única, do tipo *de novo*, em artérias coronárias nativas de diâmetro entre 2,5 mm e 3,5 mm, caso fosse utilizado o stent farmacológico Cypher™ (Cordis, Johnson & Johnson, Miami Lakes, Estados Unidos) ou entre 2,5 mm e 3,75 mm em caso de emprego do Taxus™ (Boston Scientific Corporation, Natick, Estados Unidos). As lesões não poderiam exceder 30 mm em extensão no caso do stent Cypher™ e 28 mm quando o stent farmacológico utilizado fosse o Taxus™. O grupo *off-label* incluiu os demais pacientes. As definições utilizadas neste estudo seguiram as orientações iniciais da *Food and Drug Administration* (FDA), agência regulatória americana, para uso dos stents farmacológicos^{14,15}.

A classificação dos pacientes em *on-label* e *off-label* baseou-se exclusivamente em critérios anatômicos e seguiu a definição preconizada pela FDA.

Regime antitrombótico

O protocolo antitrombótico consistiu na administração de dois agentes antiplaquetários: (1) ácido acetilsalicílico (500 mg) iniciado 24 horas antes do procedimento e mantido indefinidamente na dose de 100-200 mg por dia; e (2) clopidogrel (dose de ataque de 300-600 mg), também iniciado 24 horas antes da intervenção e mantido na dose de 75 mg por um período de 3 a 6 meses (após implante de stent Cypher™ e Taxus™, respectivamente) até o final do ano de 2006, e, a partir de então, por um período mínimo de 12 meses, conforme orientação internacional (painel da FDA).

Durante o procedimento, heparina foi administrada na dose de 70 UI/kg a 100 UI/kg e doses adicionais foram empregadas para manter o tempo de coagulação ativada > 250 segundos. A decisão sobre a utilização dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa ficou a critério do operador.

Intervenção coronariana percutânea

O implante dos stents farmacológicos seguiu a técnica contemporânea estabelecida. Sempre que necessária, a pré-dilatação deveria ser realizada com balões curtos insuflados a baixas pressões, para evitar injúria nos segmentos adjacentes à lesão. O stent deveria ser implantado de forma a garantir a completa cobertura da lesão e, quando necessário, mais de um stent poderia ser utilizado, com sobreposição de suas bordas.

Após o implante de stent, a pós-dilatação, quando indicada, deveria ser realizada com balões com extensão menor que a do stent implantado, com o cuidado de não ultrapassar suas bordas, evitando mais uma vez a injúria nos segmentos não cobertos pela prótese. Utilizamos os seguintes stents farmacológicos: stent Cypher™, com eluição de sirolimus, e stent Taxus™, com eluição de paclitaxel. Esses stents estavam disponíveis em variações de extensão de 8 mm a 33 mm e diâmetros de 2,25 mm a 3,5 mm para o stent Cypher™ e extensões de 8 mm a 32 mm e diâmetros de 2,25 mm a 4,5 mm para o stent Taxus™. A escolha do tipo de stent farmacológico ficou a critério de cada operador.

A angiografia coronariana quantitativa foi realizada imediatamente antes e após o implante do stent, por técnico treinado e experiente. A análise do segmento tratado compreendeu a área coberta pelo stent e as bordas (5 mm) proximal e distal. As mensurações angiográficas incluíram as referências proximal, distal e interpolada, o diâmetro mínimo da luz, a porcentagem de obstrução e a extensão da lesão. Além disso, o ganho imediato foi avaliado a partir do cálculo da diferença entre o diâmetro mínimo da luz aferido antes e imediatamente depois do implante do stent. Durante a hospitalização, todos os pacientes foram submetidos a avaliação com eletrocardiograma e marcadores bioquímicos (creatina quinase fração MB – CK-MB), em três momentos: antes e imediatamente após a intervenção e na alta hospitalar.

Objetivos do estudo e definições

Com o objetivo de determinar a segurança no emprego dos stents farmacológicos nos cenários de maior complexidade (*off-label*), estabelecemos como objetivos primários deste estudo a comparação entre as taxas de óbito cardíaco, infarto agudo do miocárdio e trombose de stent entre os dois grupos, no seguimento clínico tardio (> 12 meses). Os desfechos secundários incluíram a comparação entre as taxas de revascularização da lesão-alvo e eventos cardíacos adversos maiores combinados.

Os eventos cardíacos maiores foram definidos como óbito cardíaco, infarto agudo do miocárdio e revascularização da lesão-alvo. Os óbitos foram classificados como cardíacos e não-cardíacos. Óbitos de causas indeterminadas foram relatados como cardíacos. Infarto agudo do miocárdio foi definido como aparecimento de novas ondas Q em duas derivações contíguas do eletrocardiograma e/ou elevação da CK-MB > 3 vezes o limite superior do normal. Todas as reintervenções, percutâneas ou cirúrgicas, resultantes da recorrência da obstrução (> 50%) dentro do stent implantado no procedimento-índice ou no segmento vascular, que incluía os 5 mm proximais e os 5 mm distais ao stent, foram classificadas como revascularização da lesão-alvo. A classificação proposta pelo *Academic Research Consortium* foi utilizada para a definição da trombose do stent em definitiva (confirmação angiográfica ou anatomopatológica), provável (morte súbita ≤ 30 dias pós-implante de stents farmacológicos ou infarto agudo do miocárdio relacionado à região da artéria tratada, mesmo sem confirmação angiográfica) e possível (morte súbita > 30 dias pós-implante de stent farmacológico). Quanto à distribuição temporal, as tromboses protéticas ainda foram divididas como: agudas e subagudas (≤ 30 dias), tardias (31 a 360 dias) e muito tardias (> 360 dias). O sucesso angiográfico foi definido como o achado de lesão residual < 20%, associado à presença de fluxo coronariano TIMI 3 na ausência de trombos e/ou dissecções. O sucesso do procedimento foi considerado como o sucesso angiográfico na ausência de eventos cardíacos adversos maiores.

A função ventricular esquerda foi avaliada pelo cálculo da fração de ejeção (% FE) e classificada como: a) normal (% FE ≥ 55%); b) disfunção discreta (% FE ≥ 40% < 55%); c) disfunção moderada (% FE ≥ 30% < 40%); e d) disfunção significativa (% FE < 30%).

A insuficiência renal crônica foi definida pela presença de valores séricos da creatinina ≥ 1,5 mg/dl e pela taxa de filtração glomerular (*clearance*) < 60 ml/min/1,73 m².

O seguimento clínico foi obtido por visita médica ou por telefone, seguindo protocolo pré-definido, ao final de 30 dias, seis meses e um ano. A partir de então, o seguimento foi feito anualmente.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Para as variáveis quantitativas utilizou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, em decorrência da não-normalidade dos dados. Após as análises bivariadas, o tempo até a ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores, revascularização da lesão-alvo, infarto agudo do miocárdio e trombose no seguimento foi comparado em relação ao subgrupo pela curva de sobrevida de Kaplan-Meier e testado pelo teste de

Log-Rank. Quando as curvas não eram proporcionais, o teste Breslow foi utilizado. Valor de $P < 0,05$ foi considerado significativo na presente análise.

RESULTADOS

No período compreendido entre maio de 2002 e janeiro de 2008, 2.500 pacientes (3.333 lesões) foram incluídos no Registro DESIRE. Uma vez excluídos os pacientes com lesões em pontes de safena e aqueles tratados em fase aguda de infarto agudo do miocárdio, restaram 2.167 pacientes, os quais foram incluídos na presente análise e subdivididos conforme a indicação para uso de stent farmacológico em: a) grupo I (*on-label*), 465 (21,5%) pacientes; e b) grupo II (*off-label*), 1.702 (78,5%) pacientes.

A Tabela 1 apresenta as principais características clínicas de base dos pacientes analisados. A média de idade das populações foi equivalente entre os dois grupos (aproximadamente 63,5 anos), com preponderância do sexo masculino em ambas as coortes. No subgrupo *off-label*, houve predomínio (não-significativo) de pacientes com diabetes melito (28,2% vs. 31,4%; $P = 0,1$). No que tange à apresentação clínica inicial, o grupo *on-label* constituiu-se predominantemente de pacientes com quadro coronariano estável (74%), ao passo que no grupo *off-label* houve significativa predomínio das síndromes coronarianas agudas (54%; $P < 0,001$).

No que se refere às características angiográficas de base (Tabela 2), conforme esperado em decorrência dos critérios utilizados para divisão dos grupos, os pacientes ditos *off-label* apresentaram mais acometimento multivascular, com predomínio de lesões tipo B2/C (78% vs. 48,9%; $P < 0,001$) e tendência a mais frequente disfunção ventricular moderada a grave (16,6% vs. 14,6%; $P = 0,08$).

A Tabela 3 apresenta as principais características do procedimento, bem como os resultados da angiografia coronariana quantitativa realizada pré-intervenção e imediatamente após o procedimento. Também conforme já previsto, as lesões entre os pacientes *off-label* eram mais longas ($22,4 \pm 6,06$ mm vs. $18,6 \pm 5,01$ mm; $P = 0,02$) e situadas em vasos de mais fino calibre ($2,83 \pm 0,39$ mm vs. $3,03 \pm 0,3$ mm; $P < 0,001$). Enquanto os pacientes *on-label* receberam apenas um stent, no grupo *off-label* a média foi de 1,6 stent/paciente. O stent Cypher™ foi o mais utilizado em ambos os grupos, sem diferença estatística (79% no grupo *on-label* vs. 82% no grupo *off-label*; $P = 0,1$). A despeito da maior complexidade angiográfica do grupo *off-label*, o percentual de fluxo TIMI 3 ao final do procedimento bem como o sucesso tanto angiográfico como clínico foram similares em ambos os grupos.

A Tabela 4 contém os desfechos clínicos na fase hospitalar. É importante notar que os dois grupos se comportaram de forma semelhante quanto à ocorrência

TABELA 1
Características clínicas de base

| Variável | <i>On-label</i> (n = 465) | <i>Off-label</i> (n = 1.702) | Valor de P |
|---------------------------------|---------------------------|------------------------------|------------|
| Média das idades, anos | 63,2 ± 11,2 | 64,1 ± 11,5 | 0,2 |
| Sexo feminino | 104 (22,4%) | 396 (23,3%) | 0,4 |
| Diabetes melito | 131 (28,2%) | 534 (31,4%) | 0,1 |
| Em uso de insulina | 19 (4,1%) | 115 (6,7%) | 0,09 |
| HAS | 359 (77,2%) | 1.248 (73,3%) | 0,8 |
| Dislipidemia | 293 (63%) | 1.034 (60,7%) | 0,1 |
| Tabagismo | 145 (31,2%) | 547 (32,1%) | 0,1 |
| IAM prévio | 87 (18,7%) | 370 (21,7%) | 0,2 |
| ATC prévia | 110 (23,6%) | 420 (24,7%) | 0,6 |
| CRM prévia | 100 (21,5%) | 481 (28,3%) | 0,7 |
| História familiar de DAC | 214 (46,0%) | 730 (42,9%) | 0,3 |
| Obesidade* | 121 (26,0%) | 399 (23,4%) | 0,4 |
| Apresentação clínica inicial, % | | | < 0,001 |
| Angina estável | 231 (49,7%) | 379 (22,3%) | |
| SCASSST | 121 (26%) | 919 (54%) | |
| Isquemia silenciosa | 113 (24,3%) | 404 (23,7%) | |

* Índice de massa corporal > 30.

ATC = angioplastia transluminal coronariana; CRM = cirurgia de revascularização miocárdica; DAC = doença arterial coronariana; HAS = hipertensão arterial sistêmica; IAM = infarto agudo do miocárdio; n = número de pacientes; SCASSST = síndrome coronariana aguda sem supradesnívelamento do segmento ST.

TABELA 2
Características angiográficas pré-intervenção coronariana

| Variável | <i>On-label</i> (465 pacientes/465 lesões) | <i>Off-label</i> (1.702 pacientes/2.589 lesões) | Valor de P |
|--|---|--|------------|
| Número de vasos acometidos*, % | | | < 0,001 |
| 1 | 75,3 | 32,9 | |
| 2 | 16,3 | 36,9 | |
| 3 | 8,4 | 30,2 | |
| Artéria coronária tratada, % | | | 0,01 |
| Descendente anterior | 40 | 52 | |
| Circunflexa | 32 | 21 | |
| Coronária direita | 28 | 26,1 | |
| TCE | 0 | 0,9% | |
| Tipo de lesão (A/B1/B2/C)†, % | 16,9/34,2/25/23,9 | 2,7/19,3/24,9/53,1 | < 0,001 |
| Fluxo coronário pré-intervenção, n (%) | | | |
| TIMI 0 | 0 | 45 (1,7%) | |
| TIMI I | 0 | 12 (0,5%) | |
| TIMI II | 5 (1,1%) | 27 (1,0%) | |
| TIMI III | 460 (98,9%) | 2.505 (96,8%) | 0,03 |
| Trombo | 0 | 84 (3,2%) | < 0,001 |
| Presença de calcificação moderada/grave, % | 24,9 | 30,5 | < 0,001 |
| Lesão ostial | 20 (4,3%) | 140 (5,4%) | < 0,001 |
| Bifurcação (com ramo lateral ≥ 2,5 mm) | 0 | 162 (6,2%) | < 0,001 |
| Função ventricular esquerda | | | 0,08 |
| Normal/disfunção discreta, % | 85,4 | 83,4 | |
| Disfunção moderada/grave, % | 14,6 | 16,6 | |

* Definida como diâmetro de estenose ≥ 50% em vaso epicárdico > 2,0 mm. † De acordo com a classificação do *American College of Cardiology/American Heart Association*.
TCE = tronco de artéria coronária esquerda; TIMI = *Thrombolysis In Myocardial Infarction*.

cia de óbito cardíaco, infarto agudo do miocárdio, trombose e revascularização de urgência nesse período.

Seguimento clínico a longo prazo (média de 2,7 ± 1,2 anos) foi obtido em 98,3% dos pacientes, sem discrepâncias entre os grupos. As Figuras 1 e 2 resumem os principais desfechos primários e secundários deste estudo.

Ao final de seis anos de seguimento, as taxas de óbito cardíaco, infarto agudo do miocárdio não-fatal e trombose de stent (aqui incluídos todos os subtipos) foram relativamente baixas, em ambos os grupos, porém com significativa superioridade entre os pacientes mais complexos (óbito cardíaco: 3% no grupo *off-label* vs. 2,6% no grupo *on-label*, P = 0,037; infarto agudo do miocárdio não-fatal: 4,1% no grupo *off-label* vs. 2% no grupo *on-label*, P = 0,005; e trombose de stent: 0,6% no grupo *on-label* vs. 1,9% no grupo *off-label*, P = 0,021) (Figura 1). Entretanto, chama atenção o fato de que a taxa acumulada de nova revascularização da lesão-alvo foi equivalente entre os grupos (2,6% no grupo *on-label* vs. 3,1% no grupo *off-label*; P = 0,28) (Figura 2).

Assim sendo, ao final do período de seguimento clínico, 94% dos pacientes do grupo *on-label* e 89,6% dos *off-label* encontravam-se livres de qualquer evento cardíaco adverso maior (P = 0,001) (Figura 2).

DISCUSSÃO

A presente análise nos revela alguns dados interessantes, a saber: 1) quase 80% dos stents farmacológicos utilizados em nossa prática resultam de indicações consideradas *off-label*; 2) apesar de o grupo *off-label* ter apresentado evolução clínica menos favorável que o grupo *on-label*, as taxas de eventos cardíacos adversos maiores aqui reportadas, incluindo óbito cardíaco e infarto agudo do miocárdio não-fatal, podem ser consideradas baixas ante o tipo de paciente e lesão tratados, inclusive inferiores às historicamente reportadas com o uso de stents não-farmacológicos nos mesmos cenários de complexidade.

Apesar de a definição de *off-label* variar bastante de acordo com as diversas séries publicadas na literatura, a indicação dos stents farmacológicos nesses cenários de maior complexidade varia de 54% a 80%.

TABELA 3
Características do procedimento e angiografia coronariana quantitativa pré- e pós-intervenção

| Variável | <i>On-label</i> (465 pacientes/465 lesões) | <i>Off-label</i> (1.702 pacientes/2.589 lesões) | Valor de P |
|--|---|--|------------|
| Pré-dilatação, % | 40 | 55,6 | < 0,001 |
| Diâmetro nominal do stent, mm | 3,03 ± 0,3 | 2,83 ± 0,39 | < 0,001 |
| Extensão nominal do stent, mm | 18,6 ± 5,01 | 22,4 ± 6,06 | 0,02 |
| Relação stent/paciente | 1,0 | 1,6 | < 0,001 |
| Pós-dilatação, % | 46 | 48 | 0,4 |
| Pressão máxima de liberação do stent, atm | 15,2 ± 2,8 | 14,6 ± 2,8 | < 0,001 |
| Uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, % | 0,2 | 2,1 | 0,002 |
| Fluxo coronariano TIMI 3 ao final do procedimento, % | 100 | 99,8 | 0,3 |
| Uso de stent Cypher™, % | 79 | 82 | 0,1 |
| Sucesso angiográfico, % | 98,6 | 98,4 | 0,7 |
| Sucesso clínico, % | 98,4 | 97,1 | 0,08 |
| Angiografia coronariana quantitativa pré-intervenção | | | |
| Extensão da lesão, mm | 15,47 ± 5,8 | 18,35 ± 10,5 | < 0,001 |
| Diâmetro de referência do vaso, mm | 2,96 ± 0,45 | 2,71 ± 0,44 | < 0,001 |
| Diâmetro mínimo da luz, mm | 1,26 ± 2,74 | 1,02 ± 1,52 | < 0,001 |
| Porcentual de estenose, % | 65,2 ± 12,4 | 67,5 ± 12,5 | < 0,001 |
| Angiografia coronariana quantitativa pós-intervenção | | | |
| Diâmetro luminal mínimo, mm | 3,08 ± 0,85 | 2,85 ± 0,91 | < 0,001 |
| Estenose residual, % | 4,91 ± 4,4 | 4,8 ± 3,8 | 0,7 |
| Ganho agudo, mm | 1,82 ± 0,5 | 1,83 ± 0,6 | 0,6 |

TABELA 4
Eventos cardíacos maiores na fase hospitalar

| Eventos | <i>On-label</i> (n = 465) | <i>Off-label</i> (n = 1.702) | Valor de P |
|--------------------|------------------------------|---------------------------------|------------|
| Óbito cardíaco, % | 0 | 0,2 | > 0,99 |
| IAM* não-fatal, % | 1,2 | 2,3 | 0,7 |
| RLA, % | 0,2 | 0 | 0,8 |
| Trombose, % | – | – | N/A |
| ECAM combinados, % | 1,4 | 2,5 | 0,3 |

* IAM sem supradesnivelamento do segmento ST.

ECAM = eventos cardíacos adversos maiores; IAM = infarto agudo do miocárdio; n = número de pacientes; N/A = não aplicável; RLA = revascularização da lesão-alvo.

Também à semelhança do presente estudo, a maior parte das investigações aponta para um resultado inferior na evolução a longo prazo dos pacientes que receberam stents farmacológicos por indicação *off-label*. No registro *Evaluation of Drug Eluting Stents and Ischemic Events (EVENT)*¹⁶, que utilizou os mesmos critérios de nossa análise, os pacientes de maior complexidade angiográfica (*off-label*) apresentaram, ao fi-

nal de 12 meses de seguimento clínico, maior incidência de infarto agudo do miocárdio não-fatal (11% vs. 5,3%; P < 0,001) e trombose de stents farmacológicos (1,6% vs. 0,9%; P = 0,05), porém com similar mortalidade (3,1% vs. 2,1%; P = 0,1). De forma semelhante, no registro *Strategic Transcatheter Evaluation of New Therapies (STENT)*¹⁷, os pacientes tratados por indicação *off-label* apresentaram, ao final de dois anos de

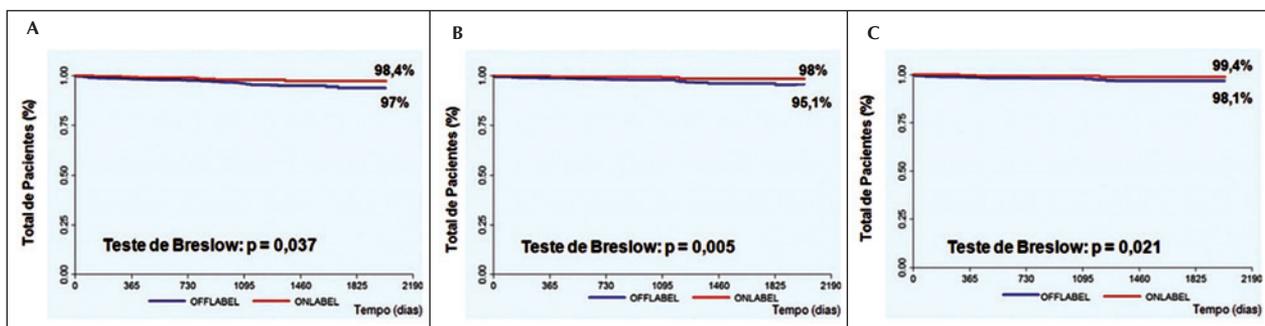


Figura 1 - Desfecho primário do estudo: curva de sobrevivência livre de óbito cardíaco (A), infarto agudo do miocárdio não-fatal (B) e trombose de stent (C).

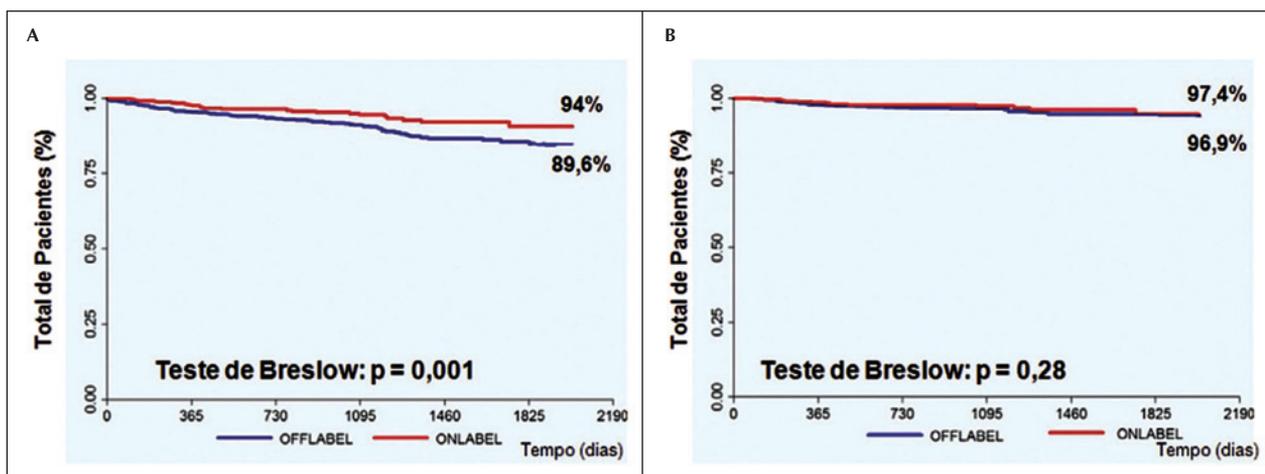


Figura 2 - Desfecho secundário: curva de eventos cardíacos adversos maiores combinados (A) e de sobrevivência livre de nova revascularização da lesão-alvo (B).

seguimento clínico, maior taxa de óbito/infarto agudo do miocárdio (10,9% vs. 7,9%; $P < 0,001$) e de trombose de stent (1,6 vs. 0,9%; $P = 0,02$). Nesses dois estudos, observamos taxas de eventos cardíacos adversos maiores baixas e similares àquelas reportadas por nosso grupo.

Outros estudos foram adiante e compararam os desfechos clínicos tardios entre pacientes tratados com stents farmacológicos e stents não-farmacológicos em indicações *off-label*. Na experiência do Washington Hospital Center¹⁸, em estudo incluindo mais de mil pacientes tratados por indicações *off-label*, o uso de stents farmacológicos reduziu a taxa de eventos cardíacos adversos maiores (16,7% vs. 23,6%; $P = 0,004$), à custa de expressiva redução da necessidade de novos procedimentos de revascularização da lesão-alvo (7,8% vs. 16,4%; $P < 0,001$), sem que houvesse diferença na ocorrência de morte/infarto agudo do miocárdio entre os grupos.

O fato de os pacientes *off-label* apresentarem maiores taxas de eventos cardíacos adversos maiores, sobretudo óbito e infarto agudo do miocárdio, traduz muito mais a maior gravidade da doença coronariana nessa

população que um efeito adverso dos stents farmacológicos. Pelo contrário, a literatura mais recente, contemplando os muitos amplos registros de mundo real, tem quase que unanimemente demonstrado a superioridade dos stents farmacológicos sobre os stents não-farmacológicos quando utilizados em populações não-selecionadas de alta complexidade^{8-10,19}.

Um dado que chama atenção em nossa pesquisa diz respeito ao tipo de trombose detectado em cada grupo. Apenas três tromboses foram evidenciadas no grupo *on-label*, todas dentro do primeiro ano de seguimento; em contrapartida, entre as 31 tromboses observadas no grupo *off-label*, 29% ($n = 9$) ocorreram após os 12 meses iniciais do implante do stent farmacológico. Cabe ainda reforçar que a maioria dos pacientes incluídos nesta análise fez uso de terapia antiplaquetária dupla por apenas 3 e 6 meses, conforme explicado na metodologia. Assim, parece razoável supor que, entre pacientes de maior complexidade, a terapêutica antiplaquetária dupla deva ser mantida por tempo prolongado, ao passo que entre os pacientes de menor complexidade esta pode ser descontinuada mais preco-

cemente. Entretanto, o perfil exato de paciente/lesão que se beneficiaria da terapêutica dupla prolongada, bem como a duração ideal dessa terapêutica, necessitam ser mais bem estabelecidos, por meio de amplos estudos randomizados desenhados para tal finalidade.

Limitações

A principal limitação do presente estudo refere-se à ausência de grupo controle, constituído de pacientes com similar perfil de complexidade angiográfica tratados exclusivamente com stents não-farmacológicos.

Ainda, a predominância do uso de stent Cypher™ impossibilita a comparação com outros stents farmacológicos nessa população.

CONCLUSÕES

No Registro DESIRE, o uso de stents farmacológicos em pacientes não-selecionados esteve associado a altas taxas de sucesso, com segurança e eficácia clínica sustentadas, incluindo taxas de eventos cardíacos adversos maiores de aproximadamente 10% e trombose de stent inferior a 2%, até seis anos de seguimento clínico.

Apesar dos benefícios globais demonstrados com o uso dos stents farmacológicos, os pacientes com maior complexidade angiográfica (*off-label*) apresentaram evolução clínica a longo prazo menos favorável em relação aos pacientes de baixo risco, incluindo discreto aumento das taxas de eventos clínicos maiores no seguimento tardio.

Os resultados desta análise, incluindo grande número de pacientes do mundo-real, sugerem que os stents farmacológicos são uma alternativa segura e eficaz em pacientes complexos, e corroboram os dados históricos da literatura recente, que demonstram de maneira sistemática a superioridade dos stents farmacológicos em comparação aos stents não-farmacológicos, especialmente nos subgrupos de pacientes e lesões de maior risco.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declararam inexistência de conflito de interesses.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Babapulle MN, Joseph L, Bélisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet*. 2004;364(9434):583-91.
2. Roiron C, Sanchez P, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Drug eluting stents: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2006;92(5):641-9.
3. Boyden TF, Nallamothu BK, Moscucci M, Chan PS, Grossman PM, Tsai TT, et al. Meta-analysis of randomized trials of drug-eluting stents versus bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2007;99(10):1399-402.
4. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery

- Lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. RAVEL Study Group. *N Engl J Med*. 2002;346(23):1773-80.
5. 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. SIRIUS Investigators. *N Engl J Med*. 2003;349(14):1315-23.
6. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. TAXUS II Study Group. *Circulation*. 2003;108(7):788-94.
7. 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. TAXUS-IV Investigators. *N Engl J Med*. 2004;350(3):221-31.
8. Marzocchi A, Saia F, Piovaccari G, Manari A, Aurier E, Benassi A, et al. Long-term safety and efficacy of drug-eluting stents: two-year results of the REAL (REGistro AngiopLastiche dell'Emilia Romagna) multicenter registry. *Circulation*. 2007;115(25):3181-8.
9. Tu JV, Bowen J, Chiu M, Ko DT, Austin PC, He Y, et al. Effectiveness and safety of drug-eluting stents in Ontario. *N Engl J Med*. 2007;357(14):1393-402.
10. Jensen LO, Maeng M, Kaltoft A, Thayssen P, Hansen HH, Botcher M, et al. Stent thrombosis, myocardial infarction, and death after drug-eluting and bare-metal stent coronary interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(5):463-70.
11. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, Nilsson T, Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. SCAAR Study Group. *N Engl J Med*. 2007;356(10):1009-19.
12. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. BASKET-LATE Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(12):2584-91.
13. Sousa AGMR, Costa Jr JR, Moreira A, Costa RA, Cano MN, Andrade GAM, et al. Evolução clínica tardia dos stents farmacológicos. Segurança e eficácia até cinco anos do registro DESIRE. *Rev Bras Cardiol Invas*. 2007;15(3):221-7.
14. Director of Device Evaluation, Center for Devices and Radiologic Health to Mirjam van Werven, 24 April 2003. Rockville, Md. Cypher™ sirolimus-eluting coronary stents on RAPTORTM Rapid Exchange Deliver System. <http://www.fda.gov/cdrh/PDF2/P020026A>.
15. Director of Device Evaluation, Center for Devices and Radiologic Health to Douglas E. Ferguson, 4 March 2004. Rockville, Md. TAXUS™ Express2™ paclitaxel-eluting coronary stent system. <http://www.fda.gov/cdrh/pdf3/p030025a>.
16. 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. EVENT Registry Investigators. *JAMA*. 2007;297(18):2001-9.
17. Brodie B, Stuckey T, Downey W, Humphrey A, Bradshaw B, Metzger C, et al. Outcomes and complications with off-label use of drug-eluting stents: results from the STENT (Strategic Transcatheter Evaluation of New Therapies) Group. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2008;1:405-14.
18. Roy P, Buch AN, Javaid A, Okabe T, Raya V, Pinto Slottow TL, et al. Impact of "off-label" utilization of drug-eluting stents on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2008;101(3):293-9.
19. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9591):937-48.