

Desempenho do Stent Farmacológico Firebird™ em Diabéticos Portadores de Doença Coronária Multiarterial

Ernesto Misael Cintra Osterne, Wilson Albino Pimentel Filho, Wellington Borges Custódio, Fábio Soares Petrucci, Milton Macedo Soares Neto, Paulo Cícero Aidar Maiello, Wagner Bento Pupin Filho, Gustavo Vinicius Lambert Olivotti, Carlos Alberto Sada, Cássio dos Santos Nunes, Jorge Roberto Büchler, Stoessel Figueredo de Assis, Egas Armelin

RESUMO

Introdução: Dados preliminares têm demonstrado que o perfil de segurança e eficácia do stent Firebird™ é semelhante ao do stent Cypher®. No entanto, até o presente momento, nenhum estudo avaliou a intervenção coronária percutânea (ICP) com o Firebird™ em diabéticos. **Métodos:** Comparamos, em diabéticos portadores de doença arterial coronária (DAC) multiarterial, o desempenho do Firebird™ (n = 100) ao do Cypher®, utilizando os dados históricos do estudo ARTS-II (n = 159). Foram comparados os eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM) em um ano. **Resultados:** A maioria dos pacientes do grupo Firebird™ era do sexo masculino (65%), com média de idade de 63,3 ± 10,4 anos e 5% estavam em uso de insulina. Predominaram os quadros clínicos estáveis (60%), 45% eram portadores de DAC triarterial e a função ventricular era preservada (56,6 ± 13,7%). Nos pacientes com DAC triarterial, foram tratadas 135 lesões, com 3 ou mais stents em 78% dos casos e 2 stents nos demais. Nos pacientes com DAC biarterial, foram tratadas 110 lesões com 2 ou mais stents em 80% dos casos e 1 stent nos demais. A incidência de ECAM em um ano do Firebird™ foi de 21%, óbito ocorreu em 3% dos pacientes, infarto do miocárdio em 2%, e novo procedimento de revascularização miocárdica em 18%, predominantemente à custa de nova ICP em 14% dos casos. A comparação com o grupo Cypher® não mostrou diferenças para nenhum dos desfechos avaliados. **Conclusões:** Em nosso estudo, o uso do stent Firebird™ apresentou resultados similares aos dos pacientes do estudo ARTS-II, o que o torna atrativo para ser utilizado no complexo cenário de pacientes diabéticos portadores de DAC multiarterial.

DESCRIPTORIOS: Doença das coronárias. Angioplastia. Stents farmacológicos. Diabetes mellitus.

ABSTRACT

Performance of the Firebird™ Drug-eluting Stent in Diabetic Patients with Multivessel Coronary Artery Disease

Background: Preliminary data have shown the Firebird™ and the Cypher® stents have similar safety and efficacy profiles. However, to date, no study has evaluated the percutaneous coronary intervention (PCI) with the Firebird™ stent in diabetic patients. **Methods:** The performance of the Firebird™ stent in diabetic patients with multivessel coronary artery disease (CAD) (n = 100) was compared to that of the Cypher® stent, using historical data from the ARTS-II study (n = 159). We compared the major adverse cardiovascular events (MACE) at one year. **Results:** Most of the patients in the Firebird™ group were male (65%), with mean age of 63.3 ± 10.4 years and 5% were receiving insulin. Stable coronary syndromes were prevalent (60%), 45% had three-vessel CAD and ventricular function was preserved (56.6 ± 13.7%). In patients with three-vessel CAD, 135 lesions were treated with ≥ 3 stents in 78% of the cases and 2 stents in the remaining ones. In patients with two-vessel CAD, 110 lesions were treated with ≥ 2 stents in 80% of the cases and 1 stent in the remaining ones. The incidence of MACE at one year of the Firebird™ stent was 21%, death was observed in 3% of the patients, myocardial infarction in 2% and a new revascularization procedure in 18%, predominantly at the expense of a new PCI in 14% of the cases. Comparison with the Cypher® group did not show differences for any of the evaluated endpoints. **Conclusions:** In our study, the use of the Firebird™ stent showed similar results to those of patients in the ARTS-II study, which makes it attractive for use in the complex scenario of diabetic patients with multivessel CAD.

DESCRIPTORS: Coronary disease. Angioplasty. Drug-eluting stents. Diabetes mellitus.

Hospital Beneficência Portuguesa – São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Ernesto Misael Cintra Osterne. Rua Maestro Cardim, 769 – Bela Vista – São Paulo, SP, Brasil – CEP 01323-900

E-mail: ernestoosterne@yahoo.com.br

Recebido em: 9/12/2011 • Aceito em: 29/2/2012

A eficácia dos stents farmacológicos em reduzir a necessidade de revascularização da lesão-alvo e eventos cardiovasculares adversos, comparados aos stents não-farmacológicos, especialmente em pacientes diabéticos, já é bem estabelecida.¹⁻³

O stent farmacológico Firebird™ (Microport Co., Ltd., Xangai, China) é aprovado para uso clínico na China desde 2005, já tendo sido utilizadas mais de 350 mil unidades em todo o mundo.⁴ Esse stent tem plataforma de aço inoxidável de hastes finas, recoberta por um copolímero de acetato vinil etileno, que libera sirolimus. Dados preliminares têm demonstrado perfil de segurança e eficácia semelhantes ao do stent de primeira geração liberador de sirolimus Cypher® (Cordis Cardiology, Miami Lakes, Estados Unidos).⁵ No entanto, até o presente momento, nenhum estudo abordou o desempenho do stent Firebird™ no tratamento de pacientes diabéticos.

O objetivo deste estudo foi avaliar o desempenho do stent Firebird™ em pacientes portadores de diabetes melito e doença arterial coronária de múltiplos vasos e compará-lo ao stent Cypher®, utilizando os dados históricos dos diabéticos do *Arterial Revascularization Therapies Study* (ARTS-II).⁶

MÉTODOS

Pacientes

No período de janeiro de 2006 a dezembro de 2010, 354 pacientes foram tratados em nosso serviço com o stent Firebird™, dos quais 100 (28,2%) eram portadores de diabetes melito e doença arterial coronária multiarterial, selecionados para esta análise. Excluímos apenas aqueles cuja apresentação clínica inicial era infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST ou com intervenção coronária percutânea (ICP) em pontes de veia safena. Esse grupo foi comparado aos dados históricos dos 159 pacientes diabéticos com doença multiarterial do estudo ARTS-II⁶ tratados com o stent Cypher®.

O estudo estava em adequação com a Declaração de Helsínque relacionada à investigação em humanos e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O stent

O stent farmacológico Firebird™ combina uma plataforma de aço inoxidável (316 L) de hastes finas (0,0040 polegada), com células abertas e conexão em N, em desenho que associa ondas maiores e menores, balão expansível. É recoberto por um sistema matricial de polímero (copolímero de acetato vinil etileno), que libera o sirolimus na dose de 9 µg/mm.²

Intervenção coronária percutânea

As ICPs foram realizadas de acordo com as diretrizes atuais⁷ e a estratégia final do procedimento foi deixada a critério do operador.

Durante o procedimento, heparina não-fractionada foi administrada na dose de 70 UI/kg a 100 UI/kg e o uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa ficou a critério do operador. Pré-dilatação não era obrigatória e a pós-dilatação dos stents era recomendada em caso de estenose residual > 20% por estimativa visual.

A terapia antiplaquetária dupla consistiu na administração de ácido acetilsalicílico (100 g/dia) e clopidogrel 75 mg/dia. A administração de clopidogrel deveria ser iniciada ao menos 24 horas antes do procedimento, sendo recomendada dose de ataque de 300 mg (ou 600 mg se ICP < 24 horas). Após a ICP, a terapia com ácido acetilsalicílico era mantida indefinidamente e o clopidogrel era mantido por, no mínimo, um ano.

Desfechos e seguimento clínico

O desfecho primário do estudo foi a ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores (ECAM) no seguimento de 12 meses. ECAM foi definido como: óbito, infarto agudo do miocárdio não-fatal e necessidade de nova revascularização. Todas as mortes foram consideradas cardíacas, a não ser que uma causa não-cardíaca pudesse ser claramente estabelecida por estudo clínico e/ou patológico. O diagnóstico de infarto do miocárdio foi baseado no desenvolvimento de novas ondas Q patológicas em > 2 derivações eletrocardiográficas contíguas e/ou na elevação da isoenzima CK-MB > 3 vezes o limite superior normal após o procedimento, durante a hospitalização índice, ou > 2 vezes o limite superior normal após a alta hospitalar. Todas as novas revascularizações, cirúrgicas ou percutâneas, foram consideradas.

O seguimento clínico foi realizado aos 12 meses após o procedimento, e consistiu do contato telefônico realizado segundo protocolo institucional predefinido.

Análise estatística

As variáveis categóricas estão descritas como porcentagens e comparadas pelos testes qui-quadrado ou exato de Fisher, quando apropriado. As variáveis contínuas estão descritas como média e desvio padrão e comparadas pelo teste *t* de Student. Os eventos clínicos em um ano foram comparados ao braço de pacientes diabéticos do estudo ARTS-II. Foi considerado significativo o valor de $P < 0,05$.

RESULTADOS

Cem pacientes tratados com o stent Firebird™ foram comparados aos 159 pacientes diabéticos com doença multiarterial tratados com o stent Cypher® do estudo ARTS-II.

As características clínicas e anatômicas dos pacientes estão sumarizadas na Tabela 1 e não apresentaram diferenças estatisticamente significantes. A maioria dos pacientes do grupo Firebird™ era do sexo masculino (65%), com média de idade de $63,3 \pm 10,4$ anos e 5% estavam em uso de insulina. Predominaram na apresentação clínica os quadros estáveis (60%), 45% eram

TABELA 1
Características clínicas e angiográficas

	Firebird™ (n = 100)	Cypher® (n = 159)	P
Idade, média ± desvio padrão	63,3 ± 10,4	64,5 ± 8,7	0,61
Sexo masculino, %	65	66,7	0,56
Índice de massa corporal, kg/m ²	27 ± 4,3	28,8 ± 4,5	0,11
Tabagismo corrente, %	15	11,9	0,93
Hipertensão arterial, %	72	79,9	0,77
Dislipidemia, %	75	74,1	0,88
Diabetes em uso de insulina, %	5	4,6	0,76
IM prévio, %	31	29,6	0,88
Angioplastia prévia, %	2	0	0,86
Cirurgia prévia, %	2	1,9	0,81
Apresentação clínica, %			0,17
Angina estável	60	53,5	
Angina instável	30	32,1	
Isquemia silenciosa	14	14,5	
Fração de ejeção, %	56,6 ± 13,7	59,5 ± 11,8	0,66
Tipo da lesão (AHA/ACC), %			0,22
A/B1	30	27	
B2/C	70	73	
Número de vasos, %			0,88
Uniarterial	0	0,6	
Biarterial	55	49,1	
Triarterial	45	50,3	

AHA/ACC = American Heart Association/American College of Cardiology; IM = infarto do miocárdio; n = número de pacientes.

portadores de doença arterial coronária triarterial, 55% eram portadores de doença arterial coronária biarterial e a função ventricular era preservada (56,6 ± 13,7%). Nos pacientes com doença arterial coronária triarterial, foram tratadas 135 lesões, com 3 ou mais stents em 78% dos casos e 2 stents nos demais (22%). Nos pacientes com doença arterial coronária biarterial, foram tratadas 110 lesões, com 2 ou mais stents em 80% dos casos e um stent em 20% dos demais. A incidência de ECAM em um ano no grupo Firebird™ foi de 21%, óbito ocorreu em 3% dos pacientes, infarto do miocárdio em 2%, e novo procedimento de revascularização miocárdica em 18%, predominantemente à custa de nova ICP em 14% dos casos. Não ocorreu nenhum acidente vascular cerebral nesse grupo. A comparação com o grupo Cypher® não mostrou diferenças para nenhum dos desfechos avaliados (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Neste estudo, demonstramos que os resultados clínicos em um ano do implante do stent Firebird™ em

um cenário clínico e anatômico de alta complexidade, ou seja, nos pacientes com diabetes melito e doença arterial coronária multiarterial, foram similares aos resultados dos dados históricos do subgrupo de pacientes diabéticos e com doença arterial coronária multiarterial do estudo ARTS-II, tratados com o stent Cypher®.

Os stents farmacológicos reduziram de forma significativa a perda luminal tardia e a reestenose angiográfica, bem como a necessidade de nova revascularização, quando comparados aos stents não-farmacológicos. Especificamente, o stent Cypher® demonstrou sua eficácia nos diabéticos em estudos clínicos randomizados e grandes registros.^{1,8-11} Sua segurança também foi demonstrada em vários estudos, entre eles o registro e-Cypher, no qual 15.157 pacientes (18.295 lesões) tratados com o stent eluidor de sirolimus apresentaram taxas de trombose aguda, subaguda e tardia de 0,13%, 0,56%, e 0,19%, respectivamente, totalizando 0,87% em 12 meses. Apesar das baixas taxas de trombose do Cypher®, o diabetes em uso de insulina e o tratamento de múltiplas lesões foram, ao lado da síndrome coronária aguda, idade

TABELA 2
Eventos cardiovasculares adversos maiores em um ano

Variáveis	Firebird™ (n = 100)	Cypher® (n = 159)	Risco relativo (IC 95%)
Óbito, %	3	2,5	1,20 (0,19-5,33)
AVC, %	0	0	NA
IM, %	2	0,6	3,33 (0,59-4,98)
IMQ	2	0,6	3,33 (0,59-4,98)
IMNQ	0	0	-
Óbito/IM/AVC, %	7	3,1	2,26 (0,61-7,43)
Nova RM, %	18	3,1	1,29 (0,17-5,33)
Nova ICP, %	14	10,1	1,39 (0,20-16,74)
ECAM, %	21	15,7	1,34 (0,18-22,33)

AVC = acidente vascular cerebral; ECAM = eventos cardiovasculares adversos maiores; IC 95% = intervalo de confiança de 95%; ICP = intervenção coronária percutânea; IM = infarto do miocárdio; IMNQ = infarto do miocárdio sem onda Q; IMQ = infarto do miocárdio com onda Q; NA = não aplicável; RM = cirurgia de revascularização miocárdica.

avançada, fluxo TIMI < 3 pós-procedimento e lesões muito calcificadas ou ocluídas, preditores independentes de trombose de stent em um ano.¹²

Já os estudos que avaliaram o stent Firebird™ foram poucos, mas mostraram resultados clínicos favoráveis em pacientes representativos da prática clínica diária. O Registro FIREMAN, prospectivo e multicêntrico, incluiu 1.029 pacientes consecutivos com lesões complexas e avaliou sua evolução clínica em um ano. As características angiográficas mais frequentemente encontradas foram lesões longas (59,2%), doença multiarterial (50,4%) e vasos de fino calibre (31,6%). Os ECAM ocorreram em 5,1% dos pacientes, incluindo morte cardíaca em 0,6%, infarto agudo do miocárdio não-fatal em 1,1% e revascularização da lesão-alvo em 3,5%. Trombose do stent definitiva ou provável ocorreu em 1,36%. Diabetes, coronárias de pequeno calibre e oclusões crônicas foram preditoras de trombose do stent.¹³

Zhang et al.¹⁴ investigaram a eficácia clínica e a segurança do stent Firebird™ em período de acompanhamento mais longo. Esse estudo incluiu 509 pacientes consecutivos, dos quais 65,4% foram tratados por indicações *off-label*. A sobrevivência livre de ECAM aos três anos foi de 92,1%. Os diabéticos tiveram maiores taxas de ECAM (13,7% vs. 6,4%; P < 0,05) e necessidade de nova revascularização (9,8% vs. 4%; P < 0,05), e menor sobrevivência livre de ECAM (86,4% vs. 93,6%; P < 0,05) ao final desse período.

Recentemente, Xu et al.⁵ publicaram a única comparação disponível na literatura do stent Firebird™ com o stent Cypher®. Nesse estudo, foram avaliados 3.979 pacientes consecutivos, 2.274 tratados com o stent Firebird™ e 1.705 tratados com Cypher®, acompanhados por dois anos. As razões de risco para ECAM [1,27; intervalo de confiança de 95% (IC 95%) 0,90-1,79], mortalidade (1,22; IC 95% 0,57-2,60), infarto do mio-

cárdio (1,38, IC 95% 0,61-2,40), revascularização da lesão-alvo (1,10, IC 95% 0,65-1,80) e trombose definitiva ou provável do stent (1,22, IC 95% 0,57-2,60) não mostraram diferenças significativas após o ajuste de diferenças de 30 variáveis entre os grupos.

Uma nova versão desse stent, o stent Firebird 2™, passou por modificações estruturais e agora apresenta nova plataforma de cromo-cobalto com perfil menor que o atual, as conexões de suas células são em S, reduzindo o encurtamento desse stent, e, ao mesmo tempo, seu desenho, com ondas sinuosas e uniformes, combina força radial com flexibilidade. Também é balão-expansível e seu novo polímero (mantendo o copolímero de acetato vinil etileno) é mais biocompatível e libera mais rapidamente o sirolimus (90% em um mês). O registro *Firebird 2™ cObalt-Chromium alloy sirolimus-eluting Stent* (FOCUS)¹⁵ recrutou 5.084 pacientes em 83 centros que utilizaram o stent Firebird 2™ e demonstrou, em um acompanhamento de 99,5% dos pacientes aos 6 meses, que a ocorrência de ECAM foi de 1,8%, com 0,6% de óbito, 0,95% de infarto do miocárdio, e 0,3% de necessidade de nova revascularização. A incidência de trombose do stent ocorreu em 0,43% (22/5.058) dos pacientes, incluindo 8 casos de trombose aguda, 11 subaguda e 3 tromboses tardias, confirmando a eficácia e a segurança aos 6 meses em pacientes da prática clínica diária.

Nossos achados em diabéticos multiarteriais expandem o conhecimento a respeito do stent Firebird™ e somam-se a outros que mostraram resultados satisfatórios no subgrupo da reestenose intrastent¹⁶ e em pacientes representativos da prática clínica nacional.^{17,18}

Limitações do estudo

Este estudo apresenta diversas limitações: 1) estudo retrospectivo e unicêntrico; 2) pequena população de

pacientes; 3) os pacientes do grupo Firebird™ foram avaliados predominantemente por informação clínica obtida por nossa equipe ou por contato telefônico com o médico assistente.

CONCLUSÕES

Nosso estudo sugere que o stent Firebird™ mostra perfil de segurança e eficácia semelhante ao do stent Cypher®, o que o torna atrativo para ser utilizado no tratamento do complexo cenário dos pacientes diabéticos e portadores de doença arterial coronária multiarterial.

CONFLITO DE INTERESSES

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

REFERÊNCIAS

1. Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gómez-Hospital JA, Alfonso F, Goicolea J, et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients. The diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation*. 2005; 112(14):2175-83.
2. Centemero MP, Cherobin JC, De Conti KVF, Ohe LN, Mallmann N, Farkouh ME, et al. Doença arterial coronária e diabetes: do tratamento farmacológico aos procedimentos de revascularização. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2009;17(3):398-413.
3. Tanajura LF, Feres F, Siqueira DA, Abizaid A, Fraulob SM, Fucci A, et al. Influência dos stents farmacológicos na seleção de pacientes diabéticos tratados por meio de intervenção coronária percutânea. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2010;18(2):151-6.
4. MicroPort Medical [Internet]. [cited 2012 Feb 17]. Available from: http://www.microport.com.cn/english_main.asp
5. Xu B, Dou KF, Yang YJ, Chen JL, Qiao SB, Wang Y, et al. Comparison of long-term clinical outcome after successful implantation of FIREBIRD and CYPHER sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: analysis of a large single-center registry. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(7):990-6.
6. Macaya C, García-García HM, Colombo A, Morice MC, Legrand V, Kuck KH, et al. One-year results of coronary revascularization in diabetic patients with multivessel coronary artery disease. Sirolimus stent vs. coronary artery bypass surgery and bare metal stent: insights from ARTS-II and ARTS-I. *EuroIntervention*. 2006;2(1):69-76.
7. Mattos LA, Lemos Neto PA, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Sousa AGMR, Devito FS, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia – Intervenção Coronária Percutânea e Métodos Adjuntos Diagnósticos em Cardiologia Intervencionista (II Edição – 2008). *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(4 Supl.1):1-58.
8. Abizaid A, Costa MA, Blanchard D, Albertal M, Eltchaninoff H, Guagliumi G, et al.; Ravel Investigators. Sirolimus-eluting stents inhibit neointimal hyperplasia in diabetic patients. Insights from the RAVEL Trial. *Eur Heart J*. 2004;25(2):107-12.
9. Moussa I, Leon MB, Baim DS, O’Neill WW, Popma JJ, Buchbinder M, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (SIrOlImUS-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation*. 2004; 109(19):2273-8.
10. Daemen J, Garcia-Garcia HM, Kukreja N, Imani F, de Jaegere PP, Sianos G, et al. The long-term value of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents over bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J*. 2007;28(1):26-32.
11. Ortolani P, Balducelli M, Marzaroli P, Piovaccari G, Menozzi A, Guiducci V, et al. Two-year clinical outcomes with drug-eluting stents for diabetic patients with de novo coronary lesions: results from a real-world multicenter registry. *Circulation*. 2008;117(7):923-30.
12. Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, Guyon P, Lotan C, Schofer J, et al.; e-Cypher Investigators. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry. *Circulation*. 2006;113(11):1434-41.
13. Li Y, Li CX, Wang HC, Xu B, Fang WY, Ge JB, et al. Efficacy and safety of Firebird sirolimus-eluting stent in treatment of complex coronary lesions in Chinese patients: one-year clinical and eight-month angiographic outcomes from the FIREMAN registry. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(6):817-24.
14. Zhang Q, Xu B, Yang YJ, Qiao SB, Zhang RY, Zhang JS, et al. Long-term efficacy and safety of Chinese made sirolimus eluting stents: results, including off label usage, from two centres over three years. *Chin Med J (Engl)*. 2008 Sep 5;121(17):1670-4.
15. Ge JB, Zhang F, Qian JY, Ge L, Liu XB, Zhou J. Six-month clinical outcomes of Firebird 2™ sirolimus-eluting stent implantation in real-world patients with coronary artery diseases. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(6):831-5.
16. Freitas LZ, Feres F, Costa Jr JR, Abizaid A, Staico R, Costa R, et al. Tratamento de reestenose intrastent com o novo stent farmacológico Firebird™, liberador de sirolimus – resultados angiográficos e ultrassonográficos de um ano de evolução. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2010;18(4):379-86.
17. Costantini CR, Costantini CO, Denk MA, Tarbine SG, Zanuttini DA, Santos MF, et al. Análise ultrassonográfica tardia do stent eluidor de sirolimus Firebird™. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2011; 19:286-91.
18. Feres F, Costa Jr JR, Abizaid A, Pimentel W, Ximenes G, et al. One-year results of the novel Firebird drug-eluting stent system for the treatment of complex “real World” lesions: initial results of the prospective, multicenter CLARIFIRE registry. *Rev Chil Cardiol*. 2011;30:84 (resúmenes SOLACI).