

Resultados Clínicos Tardios do Stent Farmacológico Liberador de Sirolimus Firebird® no Tratamento de Pacientes com Doença Arterial Coronária na Prática Diária – Seguimento de 24 Meses do Registro CLARIFIRE

Rodrigo Souza^{1,2}, Ricardo A. Costa^{1,3}, Alexandre Abizaid^{1,3}, Mônica Buchalla⁴, Ronaldo da Rocha Loures Bueno⁵, George C. Ximenes Meireles⁶, Kleber Bomfim Araújo Martins⁷, J. Ronaldo Mont'Alverne Filho⁸, Costantino Costantini⁹, Décio Salvadori Jr.¹⁰, Wilson A. Pimentel-Filho¹⁰, Andrea S. Abizaid^{1,3}, Juliana Polachini de Castro¹, Expedito Ribeiro¹¹, Fausto Feres³, em prol dos Investigadores do Estudo CLARIFIRE

RESUMO

Introdução: O stent farmacológico liberador de sirolimus Firebird® já demonstrou eficácia na inibição de hiperplasia neointimal em pacientes selecionados submetidos à intervenção coronária percutânea. Nosso objetivo foi avaliar o desempenho e o resultado clínico tardio do dispositivo Firebird® em pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea na prática diária nacional. **Métodos:** O Registro CLARIFIRE foi um estudo prospectivo, não randomizado, multicêntrico, que incluiu 455 pacientes (536 lesões) em 14 centros no Brasil entre dezembro de 2008 e maio de 2011. O seguimento clínico foi realizado aos 1, 6, 12 e 24 meses, e os eventos adversos foram adjudicados por um Comitê de Eventos Clínicos independente. **Resultados:** A média das idades foi de $61,1 \pm 10,4$ anos, 30,8% eram do sexo feminino, 41,9% tinham diabetes e 58,2% apresentaram-se com angina estável. O vaso-alvo mais prevalente foi a artéria descendente anterior (46,5%), 29,9% eram lesões reestenóticas e 8% lesões em bifurcação. Foram implantados 613 stents e as médias de extensão e diâmetro nominal dos stents foram $22,0 \pm 6,4$ mm e $2,90 \pm 0,40$ mm, respectivamente. O sucesso do procedimento foi de 97,6%. A taxa cumulativa de eventos cardíacos adversos maiores aos 12 meses (desfecho primário) foi 8,1%. Considerando-se os eventos pós-hospitalização até 24 meses (409/455),

ABSTRACT

Late Clinical Outcomes of Firebird™ Sirolimus-Eluting Stent for the Treatment of Coronary Artery Disease in the Daily Practice – 24-Month Follow-up of the CLARIFIRE Registry

Background: The Firebird™ sirolimus-eluting stent has proven to be effective in inhibiting neointimal hyperplasia in selected patients undergoing percutaneous coronary intervention. Our objective was to evaluate the performance and long-term outcomes of Firebird™ in patients undergoing percutaneous coronary intervention in the daily practice in Brazil. **Methods:** The CLARIFIRE Registry was a prospective, non-randomized, multicenter study enrolling 455 patients (536 lesions) in 14 Brazilian sites between December 2008 and May 2011. Clinical follow-up was performed at 1, 6, 12 and 24 months, and adverse events were adjudicated by an independent Clinical Events Committee. **Results:** Mean age was 61.1 ± 10.4 years, 30.8% were women, 41.9% had diabetes and 58.2% had stable angina. The left anterior descending artery was the most prevalent target vessel (46.5%), 29.9% were restenotic lesions, and 8% bifurcations. Six hundred and thirteen stents were implanted and the mean nominal stent length and diameter were 22.0 ± 6.4 mm and 2.90 ± 0.40 mm, respectively.

¹ Cardiovascular Research Center, São Paulo, SP, Brasil.

² Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

³ Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.

⁴ Santa Casa de Misericórdia de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

⁵ Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

⁶ Hospital Stella Maris, São Paulo, SP, Brasil.

⁷ São Lucas Clínica e Hospital, Aracaju, SE, Brasil.

⁸ Hospital Universitário Walter Cantídio, Fortaleza, CE, Brasil.

⁹ Hospital Cardiológico Costantini, Curitiba, PR, Brasil.

¹⁰ Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

¹¹ Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Ricardo A. Costa. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Cardiovascular Research Center – Rua Dr. Astolfo Araújo, 521 – Vila Mariana – CEP: 04012-070 – São Paulo, SP, Brasil
E-mail: rcosta@crmed.com.br

Recebido em: 2/9/2014 • Aceito em: 6/11/2014

observaram-se eventos cardíacos adversos maiores em 9,8%, morte cardíaca em 3,9% e revascularização do vaso-alvo em 7,6%. Já a trombose de stent (definitiva/provável) ocorreu em nove casos (2%) até 30 dias, sem ocorrências subsequentes.

Conclusões: O stent farmacológico liberador de sirolimus Firebird® demonstrou desempenho favorável, além de segurança e eficácia sustentadas no tratamento de pacientes da prática diária, conforme evidenciado pela elevada taxa de sucesso do procedimento e pela ocorrência relativamente baixa de eventos adversos ao final de 2 anos.

Descritores: Doença das coronárias. Intervenção coronária percutânea. Stents farmacológicos.

Procedural success was 97.6%. The cumulative major adverse cardiac events rate at 12 months (primary endpoint) was 8.1%. Considering post-discharge events up to 24 months (409/455), major adverse cardiac events were observed in 9.8%, cardiac death in 3.9% and target vessel revascularization in 7.6% of the patients. Definite/probable stent thrombosis was observed in nine cases (2%) up to 30 days, and no further occurrences were found. **Conclusions:** The Firebird™ sirolimus-eluting stent has demonstrated good performance and sustained safety and efficacy for patients treated in daily practice, as evidenced by the high procedural success rates and relatively low adverse event rates after 2 years.

Descriptors: Coronary disease. Percutaneous coronary intervention. Drug-eluting stents.

O advento dos stents farmacológicos (SF), no início deste século, permitiu a superação das principais limitações dos stents coronários: a hiperplasia neointimal e a consequente reestenose angiográfica, além da necessidade de revascularização da lesão-alvo (RLA).¹⁻³ Entretanto, com a ampliação e a diversificação da utilização dos SF de primeira geração (Cypher, da Cordis, Miami Lakes, Estados Unidos, um SF liberador de sirolimus, e Taxus, da Boston Scientific, Natick, Estados Unidos, um SF liberador de paclitaxel), surgiram preocupações em relação à eficácia e à segurança tardia, especialmente em subgrupos mais complexos.^{4,5} Tais preocupações incentivaram o desenvolvimento de novos sistemas de SF, incluindo plataformas de stents alternativas, sistemas carreadores de fármaco mais biocompatíveis e agentes antiproliferativos potentes.⁶⁻¹³

O dispositivo Firebird® (MicroPort Medical Co., Ltd., Xangai, China) é um sistema de SF já aprovado para uso clínico na Ásia e América do Sul, que incorpora uma plataforma de aço inoxidável com baixo perfil de cruzamento, associada a um potente agente imunossupressor amplamente estudado (sirolimus) e um componente transportador de fármaco (polímero) durável, concebido para otimizar o transporte do medicamento de maneira adequada e segura.¹¹ Estudos iniciais, com populações selecionadas, já demonstraram a eficácia desse novo dispositivo na prevenção da hiperplasia neointimal, sendo as taxas de reestenose comparáveis às de estudos com SF de primeira geração, bem como na redução das taxas de revascularização de vaso-alvo (RVA) e de eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM), no seguimento tardio, comparado aos stents não farmacológicos.^{3,14-17} Assim, devido à facilitação logística de produção do dispositivo Firebird® em locais selecionados, com custos reduzidos, têm-se permitido o acesso de uma parcela maior da população a esse tipo de tecnologia.¹⁸

O objetivo deste estudo foi avaliar o desempenho e o resultado clínico tardio do dispositivo Firebird® liberador de sirolimus no tratamento de uma popula-

ção brasileira, minimamente selecionada, na prática clínica diária.

MÉTODOS

Protocolo e população do estudo

O Registro CLARIFIRE (Protocolo Brasileiro para Avaliar a Segurança e Eficácia em Longo Prazo do Stent Firebird® na Prática Clínica) foi um estudo prospectivo, não randomizado, multicêntrico, de braço único e em fase IV (pós-comercialização), realizado no Brasil com o intuito de avaliar o desempenho do SF liberador de sirolimus Firebird® na prática diária.

Este estudo incluiu indivíduos com idade > 18 anos, submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP), de rotina ou de emergência, em vários centros participantes, que apresentassem pelo menos uma lesão com estenose $\geq 50\%$, localizada em artéria coronária nativa, com diâmetro $\geq 2,5$ mm, por estimativa visual, e anatomia favorável à ICP com implante de pelo menos um stent Firebird®, não havendo limitações preestabelecidas quanto ao número de lesões e/ou vasos a serem tratados. Em pacientes multiaxiais, a lesão-alvo foi considerada aquela compatível com o território coronário envolvido, sugerido pelos exames subsidiários (eletrocardiograma – ECG, cintilografia do miocárdio ou eco-estresse), restando ao operador a decisão final sobre a estratégia de abordagem dos vasos. Os critérios de exclusão compreenderam: expectativa de vida < 12 meses e impossibilidade de realizar todos os seguimentos clínicos preestabelecidos, bem como anatomia coronária inadequada para o implante do stent Firebird® liberador de sirolimus.

O estudo foi realizado sob os princípios da Declaração de Helsinque, com relação à investigação em humanos, e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa dos centros participantes, estando também em adequação com as regulamentações e os requerimentos da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Além disso, todos os pacientes participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido previamente à inclusão no estudo.

Descrição do dispositivo

O stent Firebird® liberador de sirolimus tem como plataforma o stent Mustang® (MicroPort Medical Co., Ltd., Xangai, China), aprovado para uso comercial no Brasil e na Comunidade Europeia, o qual incorpora uma plataforma metálica de aço inoxidável 316 L, cujo *design* apresenta curvas sinuosas de tamanhos variados, ligadas por suportes em forma de “n”, com 0,0040 polegadas (101 µm) de espessura, no intuito de balancear flexibilidade e força radial, sendo revestido por polímero durável que carrega e controla a liberação do fármaco sirolimus.¹¹ Tais componentes são distribuídos em três níveis: (1) revestimento ou cobertura da base, constituído apenas pelo polímero, que envolve toda a superfície do stent e adere-se ao fármaco, garantindo que a mesma permaneça ligada durante o implante do dispositivo; (2) camada do fármaco, constituída pela composição do fármaco e polímero; e (3) revestimento superior ou do “topo”, constituído de formulação copolimérica dedicada (etileno-vinil-acetato), que controla a taxa de liberação do sirolimus (Figura 1).

Procedimento

Os procedimentos de ICP foram realizados de acordo com as diretrizes atuais,¹⁹ sendo a estratégia final do procedimento, estagiado ou revascularização de todas as lesões no mesmo procedimento (em caso de múltiplas lesões-alvo), deixada a critério do operador. As seguintes medidas de stent Firebird® liberador de sirolimus foram disponibilizadas: 2,5 mm, 2,75 mm, 3 mm, 3,5 mm e 4,0 mm em diâmetro por 13 mm, 18 mm, 23 mm, 29 mm e 33 mm de comprimento.

A terapia antiplaquetária dupla, de maneira geral, consistiu de ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg/dia) e tienopiridínico (clopidogrel 75 mg/dia) em caso de uso crônico (pelo menos 7 dias antes do procedimento) ou optava-se pela dose de ataque de 300 a 600 mg antes

do procedimento nos casos em que o clopidogrel ainda não havia sido iniciado. Após a ICP, a terapia com ácido acetilsalicílico era mantida indefinidamente e o tienopiridínico por pelo menos 6 meses (de acordo com o recomendado pelo médico assistente e/ou o protocolo da instituição). Durante o procedimento, também foi utilizada terapia antitrombótica com heparina não fracionada endovenosa, que era administrada na dose de 70 a 100 U/kg, para manter o tempo de coagulação ativada > 250 segundos (ou > 200 segundos no caso de administração de inibidor da glicoproteína IIb/IIIa). A decisão sobre o uso de inibidor da glicoproteína IIb/IIIa ficou a critério do operador.

Em geral, obtinha-se ECG com 12 derivações antes, imediatamente após e 24 horas após a ICP, além de exames laboratoriais, dentre os quais incluíam-se enzimas cardíacas (creatina quinase – CK e creatina quinase fração MB – CK-MB) pré-procedimento (< 24 horas), 18 a 24 horas pós-procedimento e diariamente, em caso de alteração, até a alta hospitalar.

Banco de dados e monitoração

O estudo foi conduzido, de forma independente, por uma Organização Representativa de Pesquisa Clínica, em São Paulo (SP), por meio de registro eletrônico de coleta de dados dos pacientes, procedimentos e resultados clínicos, conforme já descrito.²⁰ Para tal, utilizou-se sistema de captura de dados eletrônico com acesso restrito por meio de senhas pessoais. Todos os dados inseridos foram conferidos para correção de possíveis discrepâncias ou informações inconsistentes, por meio de monitoração remota. Nos casos de ocorrência de eventos adversos, foram realizadas verificações diretamente na documentação fonte, sendo posteriormente adjudicados por um Comitê de Eventos Clínicos independente. As informações de identificação foram mantidas em caráter estritamente confidencial, uma vez que os pacientes foram identificados por um único código identificador usado no formulário eletrônico de dados clínicos. Antes da realização da ICP, foram coletadas informações a respeito de: dados demográficos basais, histórico médico, medicação em uso, apresentação clínica, exames laboratoriais e ECG. Os dados angiográficos consistiram de: morfologia dos vasos coronários e lesões-alvo, estimativa quantitativa da lesão-alvo e estimativa da função ventricular esquerda. Os dados do procedimento incluíram: realização de pré- e/ou pós-dilatação da lesão, implante do stent, procedimentos e tratamentos adjuntos, além de complicações angiográficas e do procedimento. Os dados pós-procedimento também incluíram: complicações clínicas, dados laboratoriais, ECG e medicações prescritas, incluindo a terapia antiplaquetária.

Definições, desfechos e seguimento clínico

O desfecho combinado primário do estudo foi a ocorrência de ECAM aos 12 meses de seguimento, enquanto

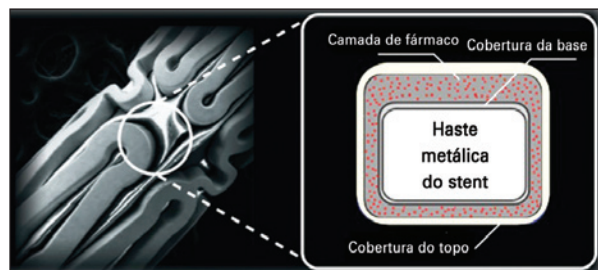


Figura 1. Ilustração do stent farmacológico Firebird® liberador de sirolimus (esquerda), incluindo a representação esquemática das camadas de polímero e fármaco ao nível da haste metálica (direita). Fonte: http://www.microport.com.cn/en/product.php?curr_page=product_firebird2&id=2

que os desfechos secundários foram: taxas de sucesso do procedimento, ECAM nos intervalos pré-especificados do estudo, além de RLA aos 6 e 12 meses, e trombose de stent até 24 meses. Definiu-se como ECAM: morte cardíaca, infarto do miocárdio (IM), RLA ou RVA. Todas as mortes foram consideradas cardíacas, a não ser que uma causa não cardíaca pudesse ser claramente estabelecida por estudo clínico e/ou patológico. Considerou-se IM como: surgimento de novas ondas Q patológicas em ≥ 2 derivações contíguas no ECG e/ou elevação de CK-MB ou troponina acima do limite superior da normalidade (LSN) ou ainda elevação de CK ≥ 2 vezes o LSN com qualquer elevação de CK-MB e/ou troponina na ausência de ondas Q. RLA e RVA eram definidas como nova intervenção percutânea ou cirúrgica da lesão-alvo e vaso-alvo, respectivamente. As tromboses de stent definitivas ou prováveis foram definidas de acordo com os critérios do *Academic Research Consortium*,²¹ considerando-se definitiva quando houvesse presença de síndrome coronária aguda e confirmação angiográfica ou anatomopatológica da oclusão do stent, e provável se ocorrência de morte súbita ≤ 30 dias pós-procedimento índice ou IM do vaso-alvo, sem confirmação angiográfica da oclusão do stent. As tromboses de stent ainda foram classificadas de acordo com a ocorrência temporal: aguda (≤ 24 horas), subaguda (> 1 dia e < 30 dias), tardia (> 30 dias e ≤ 360 dias) e muito tardia (> 360 dias). O sucesso angiográfico foi definido como estenose residual (estimativa visual) $< 30\%$ ao final do procedimento. O sucesso do procedimento foi definido como sucesso angiográfico e ausência de ECAM durante a hospitalização.

O acompanhamento clínico consistiu de visita médica ou contato telefônico realizado segundo protocolo predefinido ao final de 30 dias, e 6, 12 e 24 meses após o procedimento.

Análise estatística

As distribuições das variáveis contínuas foram expressas como média \pm desvio-padrão. As distribuições das variáveis discretas (ou categóricas) foram expressas como frequências e porcentagens.

RESULTADOS

No período de dezembro de 2008 a maio de 2011, 455 indivíduos foram incluídos em 14 centros nacionais, e 447 (98,2%) e 409 (89,9%) completaram os seguimentos clínicos (ou tiveram dados disponíveis) aos 12 e 24 meses, respectivamente, conforme a Figura 2.

No que concerne às características clínicas basais, os pacientes apresentavam média das idades de 61,1 \pm 10,4 anos, sendo 30,8% do sexo feminino. Houve predomínio de pacientes com hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e história de tabagismo, e 41,9% apresentavam *diabetes mellitus*. Com relação à apresentação clínica, a maioria (58,2%) apresentou angina estável, enquanto que apenas 2,9% tinham diagnóstico

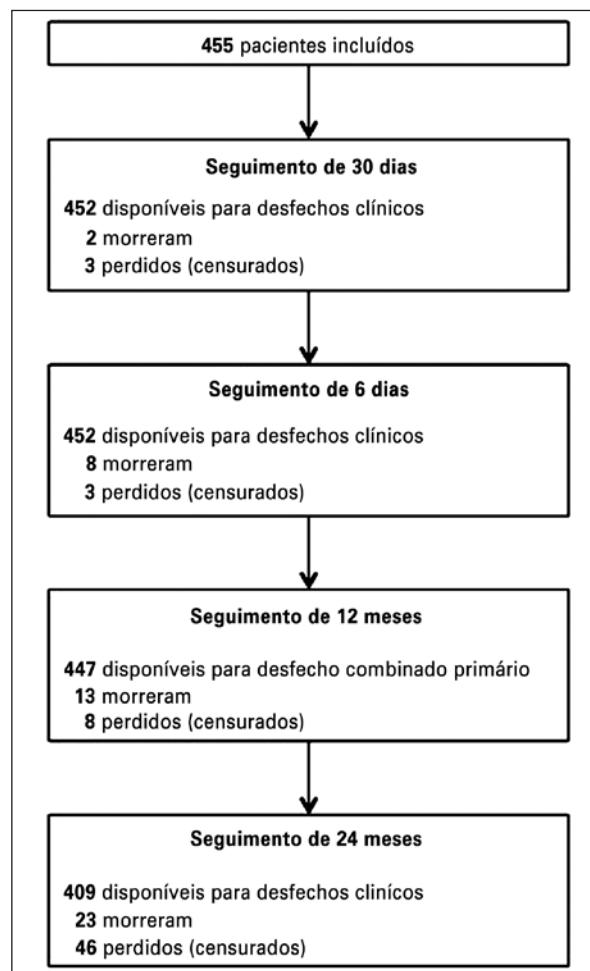


Figura 2. Fluxograma de seguimento clínico dos pacientes incluídos no Registro CLARIFIRE.

de IAM (Tabela 1). As medicações adjuntas mais utilizadas foram: estatinas (87,7%), betabloqueadores (83,9%), inibidores da enzima conversora de angiotensina (58,7%), antagonistas do receptor da angiotensina II (22,2%), nitratos (37,6%), antagonistas de canal de cálcio (21,1%) e diuréticos (21,5%).

Características angiográficas e do procedimento

Nas tabelas 2 e 3 são apresentados os dados angiográficos e do procedimento. A artéria descendente anterior (DA) foi o vaso-alvo mais tratado, sendo que 29,9% eram lesões reestenóticas e 8% em bifurcação. Foram tratadas 536 lesões com 613 stents, sendo a média de stents por paciente $> 1,3$. Na maioria dos casos, optou-se pela realização de pré-dilatação (60,6%) e/ou pós-dilatação (59,1%). Apesar de não haver restrição quanto ao procedimento estagiado, apenas 13 (2,9%) casos foram tratados dessa forma. Adicionalmente, em 433 (95,2%) casos, foi utilizado exclusivamente o stent do estudo; nos outros 4,8% combinou-se o stent do estudo com outro stent a critério do operador.

No pré-procedimento, as médias de extensão da lesão, o diâmetro de referência e o diâmetro de estenose foram $19,0 \pm 8,0$ mm, $3,03 \pm 2,2$ mm e $80,4 \pm$

TABELA 1
Características clínicas basais

Variável	n = 455
Idade, anos	61,1 ± 10,4
Sexo feminino, n (%)	140 (30,8)
Diabetes mellitus, n (%)	191 (41,9)
Em uso de insulina	62 (13,6)
Hipertensão arterial, n (%)	397 (87,3)
Dislipidemia, n (%)	361 (79,3)
História de tabagismo, n (%)	251 (55,2)
Tabagismo atual	71 (15,6)
História familiar de DAC, n (%)	146 (32,1)
IAM prévio, n (%)	226 (49,7)
ICP prévia, n (%)	243 (53,4)
CRM prévia, n (%)	55 (12,1)
AVE prévio, n (%)	14 (3,1)
Doença vascular periférica, n (%)	20 (4,4)
Insuficiência renal*, n (%)	33 (7,3)
Apresentação clínica, n (%)	
Isquemia silenciosa	109 (24,0) [†]
Angina estável	265 (58,2)
Angina instável	54 (11,9)
IAM sem supra de ST	13 (2,9)
IAM com supra de ST	13 (2,9)

* Definida pelo clearance de creatinina < 60 mL/minuto; [†] inclui pacientes assintomáticos pós-IAM recente. DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio; ICP: intervenção coronária percutânea; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; AVE: acidente vascular encefálico.

TABELA 2
Características angiográficas

Variável	n = 455 (536 lesões)
Vaso-alvo, n (%)	
DA	249 (46,5)
Cx	133 (24,8)
CD	139 (25,9)
TCE	15 (2,8)
Reestenose intra-stent, n (%)	160 (29,9)
Bifurcação, n (%)	43 (8,0)
Angiografia coronária quantitativa*	
Extensão da lesão, mm	19,0 ± 8,0
Diâmetro de referência, mm	3,0 ± 2,2
Diâmetro da estenose, %	80,4 ± 14,1

* Estimativa pela análise visual conforme reportado pelo operador. DA: artéria coronária descendente anterior; Cx: artéria coronária circunflexa; CD: artéria coronária direita; TCE: tronco de coronária esquerda.

14,1%, respectivamente. De forma correspondente, as médias dos valores nominais de extensão e diâmetro do stent foram $22,0 \pm 6,4$ mm e $2,90 \pm 0,35$ mm, respectivamente (Tabela 3). Ao final da ICP, o sucesso do procedimento foi obtido em 97,6% dos pacientes.

Eventos clínicos

Na fase intra-hospitalar, as taxas de eventos clínicos incluíram MACE em 1,8%, IM em 1,5%, RLA em 0,9% e RVA em 1,1%, sendo que não se reportou morte nesse período. No seguimento clínico tardio, as taxas cumulativas de eventos adversos após a alta hospitalar podem ser visualizadas na Figura 3. Observa-se que a taxa cumulativa do desfecho primário de ECAM em 12 meses foi de 8,1%, incluindo um total de 11 (2,5%) casos de morte cardíaca. Entre 12 e 24 meses, ocorreram dez novas mortes (cinco cardíacas e cinco não cardíacas). A Tabela 4 oferece uma descrição detalhada de todos os eventos fatais ocorridos até o seguimento de 24 meses.

TABELA 3
Características do procedimento

Variável	n = 455 (536 lesões)
Via de acesso radial, n (%)	94 (20,7)
Pré-dilatação, n (%)	325 (60,6)
Extensão nominal do balão, mm	16,1 ± 5,1
Diâmetro nominal do balão, mm	2,37 ± 0,63
Pressão de insuflação, atm	10,7 ± 3,6
Stent implantado	
Extensão nominal do stent, mm	22,0 ± 6,4
Diâmetro nominal do stent, mm	2,90 ± 0,40
Pressão de insuflação, atm	13,6 ± 3,4
Pós-dilatação, n (%)	317 (59,1)
Extensão nominal do balão, mm	15,7 ± 5,5
Diâmetro nominal do balão, mm	3,10 ± 0,60
Pressão máxima de insuflação, atm	18,2 ± 4,3

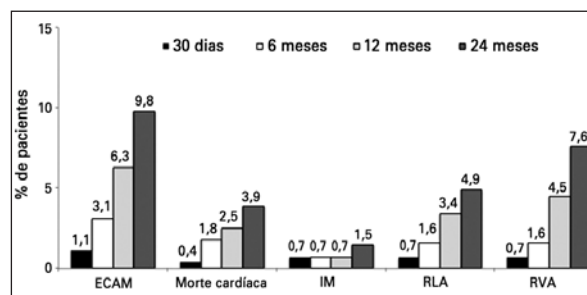


Figura 3. Taxas cumulativas de eventos adversos ocorrendo após a fase intra-hospitalar aos 30 dias e aos 6, 12 e 24 meses de seguimento. ECAM: eventos cardíacos adversos maiores; IM: infarto do miocárdio; RLA: revascularização da lesão-alvo; RVA: revascularização do vaso-alvo.

TABELA 4
Descrição dos casos de morte até 24 meses de seguimento

Caso	Idade	Sexo	Antecedentes (pré-procedimento)	Indicação clínica de ICP	Vaso-alvo	Apresentação clínica primária do evento	Tempo até o evento (dias)	Adjudicação*
1	76	F	DM, HAS, DLP, ex-tabagista, IRC	AE II	Cx	ICC /IRA	16	Morte cardíaca
2	72	M	DM, HAS, DLP, ex-tabagista, IAM, ICP, CRM	SCA	Cx	Morte súbita	17	Morte cardíaca
3	71	F	DM, HAS, DLP	SCA	DA	Desconhecido	44	Morte cardíaca
4	82	M	DM, DLP, IAM, IRC	Isquemia silenciosa	Cx	Morte súbita	50	Morte cardíaca
5	67	M	HAS, DLP, ex-tabagista, IAM, ICP	AE III	CD	Morte súbita	50	Morte cardíaca
6	73	F	DM, HAS, DLP	SCA	Cx	Insuficiência respiratória	54	Morte cardíaca
7	69	M	DM, HAS, DLP, ex-tabagista, IAM, CRM	AE IV	TCE	Edema agudo de pulmão	85	Morte cardíaca
8	80	F	DM, HAS	Isquemia silenciosa	Cx	IRA	111	Morte cardíaca
9	55	M	HAS, DLP, ex-tabagista, IAM, ICP	SCA	DA	Choque cardiogênico	203	Morte cardíaca
10	53	M	DM, HAS, DLP, IRC, IAM, ICP	SCA	CD	Choque séptico	230	Morte não cardíaca
11	50	F	DM, HAS, DLP, IRC, IAM, ICP	Isquemia silenciosa	DA	Pneumonia	325	Morte cardíaca
12	63	M	DM, HAS, DLP, IAM, CRM, AVE	AE I	MIE-DA	AVE hemorrágico	335	Morte não cardíaca
13	66	M	DM, HAS, DLP, ICP	AE II	CD	Desconhecido	339	Morte cardíaca
14	61	M	DM, HAS, DLP, CRM	AE II	Cx	Desconhecido	371	Morte cardíaca
15	77	F	DM, HAS, DLP, IAM, ICP	AE II	DA	Morte súbita	392	Morte cardíaca
16	64	F	DM, HAS, DLP, ex-tabagista, IAM, ICP	AE II	Cx	Desconhecido	556	Morte cardíaca
17	49	M	DM, ex-tabagista, IAM, ICP	AE II	DA [†]	Choque séptico	568	Morte não cardíaca
18	53	F	DM, HAS, DLP, ex-tabagista, IAM, ICP	SCA	DA	Choque cardiogênico	569	Morte cardíaca
19	64	F	DM, HAS, DLP, ex-tabagista, ICP	SCA	CD	Morte súbita	593	Morte cardíaca
20	62	M	HAS, DLP, ICP	AE III	DA	AVE hemorrágico	613	Morte não cardíaca
21	50	M	Ex-tabagista, ICP	Isquemia silenciosa	DA	Neoplasia gastrointestinal	664	Morte não cardíaca
22	55	M	DM, HAS, DLP, ex-tabagista, IAM, AVE	SCA	DA	Trombose arterial periférica	739	Morte não cardíaca
23	58	F	DM, HAS, DLP, ex-tabagista, IAM, ICP	SCA	Cx	Neoplasia de mama	758	Morte não cardíaca

* Eventos adjudicados por um Comitê de Eventos Clínicos independente; [†] lesão de bifurcação tratada com técnica de dois stents. ICP: intervenção coronária percutânea; F: feminino; DM: *diabetes mellitus*; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DLP: dislipidemia; IRC: insuficiência renal crônica; AE: angina estável; Cx: artéria coronária circunflexa; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; IRA: insuficiência renal aguda; M: masculino; IAM: infarto agudo do miocárdio; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; SCA: síndrome coronária aguda; DA: artéria coronária descendente anterior; CD: artéria coronária direita; TCE: tronco de coronária esquerda; AVE: acidente vascular encefálico; MIE: artéria mamária interna esquerda.

Em relação à trombose de stent definitiva ou provável, destaca-se a não ocorrência de eventos tardios e muito tardios, apesar de nove casos de trombose precoce (até 30 dias).

DISCUSSÃO

Os SF, em especial os sistemas libertadores de sirolimus, vem demonstrando, de forma consistente, sua eficácia na inibição da hiperplasia neointimal,

na reestenose angiográfica e na necessidade de nova revascularização.^{1-3,11,14-18,22} Em análise realizada por Stone et al.²³, incluindo pacientes dos estudos RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS e C-SIRIUS, evidenciou-se a eficácia desses dispositivos na redução das taxas de RLA em 4 anos quando comparados com stents não farmacológicos (7,8% vs. 23,6%; $p < 0,001$), além de sua segurança a longo prazo, não havendo diferença significativa em relação às taxas de trombose de stent, morte e IM. Nesse contexto, novos dispositivos liberadores de sirolimus têm

sido desenvolvidos, dentre os quais o SF Firebird®,¹¹⁻¹³ que, no presente estudo, mostrou-se seguro e eficaz, tanto no período intra-hospitalar, quanto no seguimento a longo prazo de pacientes minimamente selecionados, da prática clínica, incluindo alto percentual de diabéticos (> 40%) e lesões reestenóticas (30%).

Os resultados do primeiro registro chinês com uso do stent Firebird® sugeriram que tal dispositivo era seguro e eficaz em população chinesa não selecionada, uma vez que as taxas de ECAM e RVA, em 12 meses, foram de 4,8% e 2,4%, respectivamente.¹¹ Adicionalmente, em outro estudo, envolvendo 509 pacientes consecutivamente tratados com o SF Firebird® em centros chineses e acompanhados por até 3 anos, evidenciaram-se taxas de ECAM de 7,9% e RVA de 5,1%.¹⁸ Em comparação ao primeiro registro chinês, os achados do presente estudo evidenciaram maiores taxas cumulativas de ECAM e RVA aos 12 meses (8,1% vs. 4,8%), porém aquele estudo envolveu apenas 84 pacientes, que, no geral, apresentaram menor risco cardiovascular, com menor prevalência de fatores de risco importantes em comparação com o Registro CLARIFIRE (hipertensão arterial sistêmica: 66,7% vs. 87,3%; dislipidemia: 40,5% vs. 79,3%; diabetes: 15,5% vs. 41,9%; respectivamente).¹¹ Também na comparação com o estudo de Zhang et al.,¹⁸ a população aparentou ser de menor risco cardiovascular (hipertensão arterial sistêmica: 59,3%; dislipidemia: 33,8%; e diabetes: 20,2%), mesmo assim, os resultados na fase muito tardia mostraram-se semelhantes aos nossos achados. Interessantemente, esses autores mostraram que a ocorrência de ECAM mais que dobrou (13,7% vs. 6,4%) em pacientes diabéticos comparados aos pacientes não diabéticos, o que poderia explicar, pelo menos em parte, as taxas de ECAM em nossa população (42% diabéticos).¹⁸ Ademais, o resultado de estudo prévio envolvendo pacientes diabéticos e multiarteriais tratados com o stent Firebird® demonstrou taxa de ECAM aos 12 meses de 21%, predominantemente à custa de nova revascularização.²⁴ Corroboram esse fato os achados do Registro RESEARCH (*Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital*), que mostraram que a presença de *diabetes mellitus* pode aumentar em até 2,6 vezes a chance de ocorrência de ECAM em pacientes tratados com SF liberadores de sirolimus.²⁵

Quando comparado com stents convencionais ou Cypher® no tratamento de lesões *de novo* com extensão ≥ 30 mm, o SF Firebird® mostrou-se superior aos stents não farmacológicos em relação às taxas de reestenose binária em 6 meses, tanto na análise intrassegmento (14,6% vs. 36,1%; risco relativo – RR = 0,41; $p = 0,04$) como na análise intra-stent (9,8% vs. 30,6%; RR = 0,32; $p = 0,03$), com impacto significativo nas taxas de ECAM aos 12 meses (7,7% vs. 27,0%; $p = 0,03$), respectivamente; já na comparação com o stent Cypher®, o Firebird® mostrou resultados comparáveis, com taxas semelhantes de reestenose na análise intrassegmento de

14,6% vs. 12,8% (RR = 1,14; $p = 0,81$) e intra-stent de 9,8% vs. 10,3% (RR = 0,95; $p = 0,94$) e também nas taxas de ECAM de 7,7% vs. 5,4% ($p = 1,0$), respectivamente.¹⁷ Tais resultados são comparáveis aos encontrados na análise atual, cujas taxas cumulativas de ECAM aos 12 e 24 meses foram de 8,1% e 10,5%, respectivamente, reiterando a segurança e a eficácia do dispositivo em estudo em uma população de mais alta complexidade. Digno de nota é o fato de o stent Firebird® ter demonstrado marcante eficácia em lesões reestenóticas,²⁶ as quais foram amplamente representadas no Registro CLARIFIRE.

Além disso, o impacto do stent Firebird® também foi avaliado em subgrupos de alto risco, incluindo a síndrome coronária aguda. Gao et al.,¹⁵ estudando pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, mostraram superioridade do SF Firebird® quando comparado aos stents não farmacológicos, por meio de reduções significativas de RVA (6,9% vs. 30,9%; $p < 0,05$) e ECAM (9,9% vs. 36,4%; $p < 0,05$) aos 6 meses de seguimento, além de terem apresentado baixa incidência de trombose de stent aguda e subaguda. Em nosso registro, a ocorrência de trombose (definitiva ou provável) também foi relativamente baixa (2,0%) e confinada aos primeiros 30 dias pós-procedimento, devendo-se destacar que não houve trombose de stent tardia ou muito tardia, evidenciando a segurança a longo prazo do dispositivo. De maneira geral, a ocorrência de trombose de stent, aguda e subaguda, tem sido associada a fatores (ou complicações) relacionados ao procedimento e à complexidade de terapia antiplaquetária dupla, não sendo diferente entre SF e stents não farmacológicos.^{5,27} Já a ocorrência de eventos tardios ou muito tardios tem sido determinante na avaliação de segurança de novos SF.²⁸

A presença de polímero durável tem sido motivo de preocupação em relação à segurança dos SF, devido à associação com alterações patológicas e toxicidade na parede do vaso.^{29,30} Por conta disso, Liu et al.²² compararam o dispositivo Firebird® com o SF Excel liberador de sirolimus com polímero bioabsorvível (JW Medical Co. Ltd., Shandong Province, China), por meio de estudo com 190 pacientes e seguimento angiográfico em 6 meses. Nessa análise, observaram-se baixas taxas de ECAM (0% vs. 2,1%; $p > 0,05$) e reestenose binária (0% em ambos os grupos), sem diferença significativa.²²

Nosso estudo apresentou algumas limitações. Primeiro, o estudo não teve um grupo controle, o que pode comprometer a avaliação comparativa da segurança e a eficácia do dispositivo. Segundo, a maioria dos pacientes completou o acompanhamento de 12 meses (98,2%), no entanto, a taxa de seguimento aos 24 meses foi um pouco menor (~90%), o que pode impactar na interpretação da verdadeira ocorrência de eventos adversos tardios. Tal fato pode apresentar-se como uma limitação em estudos dessa natureza (“registros” de mundo real) com seguimento natureza tardio. Mesmo

assim, todos os eventos adversos reportados em nosso estudo foram adjudicados por um Comitê de Eventos Clínicos independente. Por último, o dispositivo testado em nossa análise não representa as gerações mais novas do sistema de SF Firebird® – com plataformas de baixo perfil de cromo-cobalto, as quais devem ser disponibilizadas em breve em nosso meio.^{31,32}

CONCLUSÕES

O stent farmacológico liberador de sirolimus Firebird® demonstrou desempenho favorável, além de segurança e eficácia sustentadas, no tratamento de pacientes da prática diária, conforme evidenciado pela elevada taxa de sucesso do procedimento e ocorrência relativamente baixa de eventos adversos ao final de 2 anos em uma coorte brasileira, minimamente selecionada, da prática clínica, de alto risco cardiovascular e com grande proporção de diabéticos. De maneira geral, os resultados alcançados no presente estudo mostram-se comparáveis aos resultados de vários estudos prévios obtidos em populações distintas, bem como com os demonstrados pelo stent farmacológico de primeira geração liberador de sirolimus.

CONFLITO DE INTERESSES

Não há.

FONTE DE FINANCIAMENTO

Não há.

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. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346(23):1773-80.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Meredith IT, Worthley S, Whitbourn R, Walters DL, McClean D, Horrigan M, et al. Clinical and angiographic results with the next-generation resolute stent system: a prospective, multicenter, first-in-human trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(10):977-85.
11. Liu HB, Xu B, Gao R, Yang Y, Yao M, Qin X, et al. Outcomes of using Firebird rapamycin eluting stents in routine coronary intervention practice: one-year results from the pilot study of Firebird in China registry. *Chin Med J (Engl)*. 2006;119(7):609-11.
12. Dani S, Costa RA, Joshi H, Shah J, Pandya R, Virmani R, et al. First-in-human evaluation of the novel BioMime sirolimus-eluting coronary stent with bioabsorbable polymer for the treatment of single de novo lesions located in native coronary vessels - results from the MERIT-1 trial. *EuroIntervention*. 2013;9(4):493-500.
13. Ribeiro EE, Campos CM, Ribeiro HB, Lopes AC, Esper RB, Meirelles GX, et al. First-in-man randomised comparison of a novel sirolimus-eluting stent with abluminal biodegradable polymer and thin-strut cobalt-chromium alloy: INSPIRON-I trial. *EuroIntervention*. 2014;9(12):1380-4.
14. 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.
15. Gao H, Yan HB, Zhu XL, Li N, Ai H, Wang J, et al. Firebird sirolimus eluting stent versus bare metal stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Chin Med J (Engl)*. 2007;120(10):863-7.
16. Yu M, Zhou YJ, Wang ZJ, Shi DM, Liu YY, Zhao YX, et al. A comparison of clinical outcomes of Chinese sirolimus-eluting stents versus foreign sirolimus-eluting stents for the treatment of coronary artery disease. *Neth Heart J*. 2011;19(10):418-22.
17. Fan L, Chen LL, Lin CG, Peng YF, Zheng XC, Luo YK, et al. Firebird and cypher sirolimus-eluting stents and bare metal stents in treatment of very long coronary lesions. *Chin Med J (Engl)*. 2008;121(16):1518-23.
18. 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;121(17):1670-4.
19. 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(6 Supl.1):1-58.
20. Abreu-Silva EO, Costa RA, Abizaid AS, Perin M, Cardoso RF, Prudente ML, et al. Stents farmacológicos liberadores de Everolimus Xience™ V no tratamento de pacientes com lesões coronárias complexas na prática diária: resultados iniciais do Registro Brasileiro BRAVO. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2011;19(4):357-66.
21. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es G-A, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344-51.

22. Liu HB, Xu B, Qiao SB, Yang YJ, Ma WH, Qin XW, et al. A comparison of clinical and angiographic outcomes after Excel bioabsorbable polymer versus Firebird durable polymer rapamycin-eluting stent for the treatment of coronary artery disease in a "real world" setting: six-month follow-up results. *Chin Med J (Engl)*. 2007;120(7):574-7.
23. 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.
24. Osterne EMC, Pimentel WAF, Custódio WB, Petrucci FS, Soares MMN, Maiello PCA, et al. Desempenho do stent farmacológico Firebird™ em diabéticos portadores de doença coronária multiarterial. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2012;20(1):58-62.
25. Lemos PA, Hoye A, Goedhart D, Arampatzis CA, Saia F, van der Giessen WJ, et al. Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *Circulation*. 2004;109(11):1366-70.
26. 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.
27. Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, Yang YM, Moussa I, Weisz G, et al. Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(7):995-8.
28. Windecker S, Serruys PW, Wandel S, Buszman P, Trznadel S, Linke A, et al. Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2008;372(9644):1163-73.
29. 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.
30. John MC, Wessely R, Kastrati A, Schomig A, Joner M, Uchihashi M, et al. Differential healing responses in polymer- and nonpolymer-based sirolimus-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1(5):535-44.
31. Zhang Q, Xu B, Yang YJ, Zhang RY, Li JP, Qiao SB, et al. Sirolimus-eluting cobalt alloyed stents in treating patients with coronary artery disease: six-month angiographic and one-year clinical follow-up result: a prospective, historically controlled, multi-center clinical study. *Chin Med J*. 2007;120(7):533-8.
32. Qian J, Xu B, Lansky AJ, Yang YJ, Qiao SB, Wu YJ, et al. First report of a novel abluminal groove filled biodegradable polymer rapamycin-eluting stent in de novo coronary artery disease: results of the first in man FIREHAWK trial. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(6):970-6.