



CONITEC
Comissão Nacional de
Incorporação de
Tecnologias no SUS



i
informe

MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

#01

**STENT BIOABSORVÍVEL
NA INTERVENÇÃO CORONÁRIA PERCUTÂNEA**

novembro, 2014

STENT BIOABSORVÍVEL NA INTERVENÇÃO CORONÁRIA PERCUTÂNEA

ELABORAÇÃO CHRISTINA CARVALHO OTTO¹ e MARIÁ GONÇALVES PEREIRA¹

SUPERVISÃO TÉCNICA ROSIMARY TEREZINHA DE ALMEIDA¹

SUPERVISÃO CLÍNICA PAULO HENRIQUE GODOY²

REVISÃO ÁVILA TEIXEIRA VIDAL³

¹ Programa de Engenharia Biomédica, COPPE/UFRJ

² Núcleo Interinstitucional de Avaliação Tecnológica em Saúde do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Rio de Janeiro (NIATS / CH-UFRJ)

³ Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde/ Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (DGITS/SCTIE - MS)

STENT BIOABSORVÍVEL NA INTERVENÇÃO CORONÁRIA PERCUTÂNEA

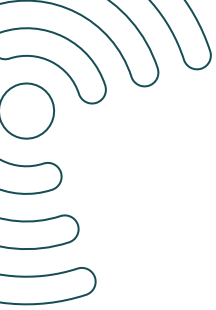
Tecnologia

Stents são estruturas tubulares metálicas em forma de malha que têm a propriedade de se expandir, de forma ativa ou passiva, moldando a luz de um vaso sanguíneo. No caso da doença isquêmica do coração, estas estruturas podem ser implantadas nas artérias coronárias, em princípio, com objetivo de desobstruir e manter o vaso pérvio, isto é livre de obstrução. É denominada intervenção coronária percutânea (ICP). Durante esta intervenção um cateter é inserido e guiado pelo vaso até o ponto de obstrução. Um pequeno balão na ponta do cateter é inflado para desobstruir a passagem de sangue. Este é o procedimento de angioplastia do vaso (NEYT et al., 2007). Os stents servem, portanto, como sustentação, evitando o recuo elástico do vaso e a restenose imediata, visto sua força radial. São também usados para impedirem que fragmentos de placas ou trombos se desprendam da parede do vaso e embolizem (ARAÚJO; CAIAFA; WERNECK, 1996).

A ICP é indicada a determinados portadores de doença arterial coronariana (DAC) na sua forma de manifestação aguda (síndromes coronarianas agudas), com base na sintomatologia dos pacientes, em sua estratificação quanto a alto e baixo risco para morte e na área do miocárdio acometida por aterosclerose; e, de forma eletiva, e menos frequentemente nas manifestações crônicas da doença, quando o indivíduo se mantém sintomático apesar do tratamento clínico otimizado.

As síndromes coronárias agudas são um conjunto de sinais e sintomas relacionados a eventos agudos de redução prolongada no fluxo sanguíneo para o músculo cardíaco – isquemia miocárdica (PESARO et al., 2008). Podem ser desencadeadas a partir da formação de trombos ou pelo rompimento de placas de ateroma instáveis (NEYT et al., 2007). A formação dessas placas, que é a principal causa do desenvolvimento da DAC, se dá em resposta ao acúmulo subendotelial de lipoproteínas de baixa densidade - LDL e o consequente processo inflamatório causados por disfunções endoteliais ou alterações estruturais da parede das artérias (LIBBY; THEROUX, 2005; WEBER; NOELS, 2011).

A primeira intervenção percutânea para restabelecimento do fluxo sanguíneo foi realizada em 1977 por Grüentzig (NEWSOME; KUTCHER; ROYSTER, 2008). A técnica, conhecida como angioplastia coronária transluminal por balão, consistia no uso de um cateter com um balão na ponta, que era inserido na artéria obstruída. O balão era, então, inflado para a compressão da placa ateromatosa. Após a deflação do balão, o cateter era removido.



À época, o procedimento revolucionou o tratamento das síndromes coronárias agudas, contudo, ao longo do tempo, foi observado que apresentava duas grandes limitações: oclusão aguda – uma súbita oclusão do segmento alvo do procedimento ou em segmento adjacente ao alvo no vaso submetido ao procedimento (MATTOS et al., 2008); e reestenose – uma reação do vaso ao trauma ocorrido pelo procedimento, no qual há uma proliferação celular exacerbada na camada íntima do vaso, podendo causar uma nova obstrução (NEWSOME; KUTCHER; ROYSTER, 2008). Em uma tentativa de eliminar essas limitações, em 1986, foi utilizado o primeiro stent após a angioplastia. O uso do stent, entretanto, trouxe outro problema: a restenose intrastent, que se desenvolve como uma resposta proliferativa da reação inflamatória causada pelo trauma oriundo do contato entre estrutura do stent e a parede celular (CARAMORI; YAMAMOTO; ZAGO, 1997).

Apesar destas limitações, nos anos seguintes, estudos mostraram que o uso da intervenção coronária percutânea com stents melhorou os resultados angiográficos e clínicos, tornando-se, portanto, o método preferencial entre a classe médica para o tratamento de DAC agudas, apesar da não efetividade na redução da morte por doenças cardiovasculares. A reestenose continuou sendo um desfecho indesejado do procedimento (PURANIK; DAWSON; PEPPAS, 2013).

Assim, em busca de redução de eventos indesejados, diversas tecnologias continuaram a ser desenvolvidas (CARAMORI; YAMAMOTO; ZAGO, 1997), dentre as quais, os stents recobertos com fármacos, cada vez mais estudados pela sua capacidade de liberação de drogas localmente. A proximidade do dispositivo à parede do vaso permite que agentes biologicamente ativos sejam liberados próximos a seus alvos, resultando em concentrações de drogas terapeuticamente efetivas com reduzido risco de toxicidade sistêmica. Os tipos de fármacos mais utilizados são imunossupressores e antiproliferativos (DECONINCK et al., 2008).

Apesar da redução da ocorrência de reestenose, novas limitações surgiram com o uso de stents recobertos com fármacos. Estudos (GARG; SERRUYS, 2010a, 2010b; PURANIK; DAWSON; PEPPAS, 2013) indicam que o uso desses dispositivos está associado a um aumento na chance de trombose tardia, entre três e doze meses após o procedimento, e muito tardia, após um ano do procedimento, o que acarretou na necessidade do uso de dois agentes antiagregantes plaquetários (dupla antiagregação plaquetária) na terapêutica farmacológica, uma vez implantado este tipo de stent. Há, portanto, um constante desenvolvimento de novos stents (NEWSOME; KUTCHER; ROYSTER, 2008), dentre os quais os recobertos com uma segunda geração de fármacos (SAMMEL; CHEN; JEPSON, 2013), os stents convencionais que são revestidos por polímeros bioabsorvíveis, além de stents cuja estrutura e revestimento são compostos

por materiais bioabsorvíveis (MORAVEJ; MANTOVANI, 2011). Os estudos com stents recobertos com a segunda geração de fármacos têm demonstrado resultados melhores quanto à trombose tardia quando comparados com aqueles recobertos com fármacos de primeira geração. Entretanto, quando comparados aos stents convencionais, a ocorrência de trombose tardia e muito tardia ainda é maior (SAMMEL; CHEN; JEPSON, 2013).

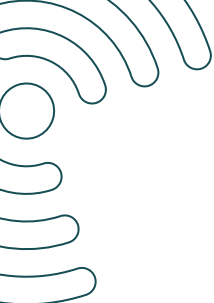
Embora o desenvolvimento de materiais bioabsorvíveis não seja recente (ONUMA; SERRUYS, 2011) as evidências disponíveis quanto à segurança e eficácia destes novos dispositivos não são robustas o suficiente, o que demanda a necessidade de mais estudos de biocompatibilidade, toxicidade e do tempo de degradação do polímero (SAMMEL; CHEN; JEPSON, 2013). Apesar desta lacuna e de poucos estudos e centros que avaliem a efetividade dos stents já existentes no mercado, alguns stents confeccionados com materiais bioabsorvíveis já possuem registro no Brasil (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA)), tais como Absorb BVS (Abbott Vascular, Santa Clara, Califórnia, EUA) e ORSIRO (Biotronik AG, Bulach, Suíça).

Este informe visa organizar evidências de eficácia e segurança disponíveis sobre os stents bioabsorvíveis visando monitorar o estado da arte da tecnologia e sua relevância para o Sistema Único de Saúde.

Evidências

A primeira etapa da busca por evidências consistiu na identificação dos stents biodegradáveis disponíveis, tendo por base informes elaborados para o monitoramento desses dispositivos (HEALTH POLICY ADVISORY COMMITTEE ON TECHNOLOGY, 2013; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH RESEARCH, 2012). Também foi realizada uma busca no sítio da base de dados Clinical Trials® (ClinicalTrials.gov) para identificar os dispositivos que estavam em desenvolvimento. Com isso, foram identificados os dispositivos apresentados na Tabela 1.

Posteriormente, utilizando-se os nomes dos dispositivos identificados, foi realizada uma busca na base de dados MEDLINE via PubMed (PubMed.gov) para a pesquisa de evidências referentes aos resultados de ensaios clínicos. Nesta busca por evidências foram identificados 45 estudos, para os quais foram utilizados como critérios de exclusão estudos de imagem, estudos com animais, artigos que apresentavam a descrição dos estudos clínicos, porém sem resultados disponíveis. Foram identificados 13 estudos de potencial interesse que estão descritos de forma resumida no Apêndice I.



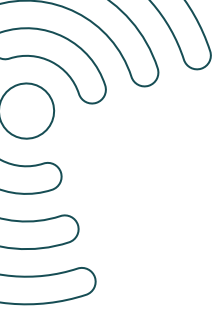
As amostras selecionadas para todos os estudos eram compostas por adultos (maiores de 18 anos), de ambos os sexos. O número de pacientes recrutados para cada estudo variou entre 16 e 3225, sendo que 41,7% dos estudos recrutaram menos de 100 pacientes. Os estudos não apresentaram homogeneidade quando à definição dos critérios de inclusão e exclusão dos indivíduos, bem como para os desfechos clínicos a serem avaliados.

De acordo com as características iniciais das populações estudadas, verificou-se que eram compostas predominantemente por indivíduos com manifestações clínicas de menor gravidade, excluindo-se os pacientes submetidos a terapias de reperfusão anteriores, com impossibilidade de realização de terapia antiplaquetária e pacientes em condição de urgência e emergência cirúrgica. Também foi levada em consideração a limitação referente às tecnologias avaliadas, como a exclusão de pacientes cuja lesão-alvo estava situada em ramos laterais com diâmetro inferior a 2 mm e, na maioria dos estudos, situada na artéria coronária esquerda e lesões ostiais – localizadas nos primeiros 3 mm do início da artéria coronária (JOKHI; CURZEN, 2009).

Tabela 1 Tabelas de descritiva dos stents identificados quanto ao fabricante, localização do material reabsorvível e materiais de composição.

Stent	Fabricante	Localização do material reabsorvível	Composição
Absorb everolimuseluting bioresorbable vascular scaffold (Absorb BVS)	Abbott Vascular	Estrutura e revestimento	Estrutura de Ácido Poli-L láctico, recoberta por Ácido Poli-D-Lláctico, eluído com Everolimo
Biomatrix™	BioSensors International	Revestimento	Estrutura de aço inoxidável, revestida por Ácido Polilático, eluído com Biolimo
Drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS)	Biotronik AG	Estrutura e revestimento	Estrutura de liga de magnésio, recoberto por Ácido Polilático-Poliglicólico, eluído com Placitaxel
DESolve Myolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffold (BCS) System	Elixir Medical Corporation	Estrutura e revestimento	Estrutura de Ácido Poli-L láctico recoberta por Ácido Polilático, eluída com Miolimo
EXCEL	JW Medical Systems	Revestimento	Estrutura de aço inoxidável, recoberta por Ácido Polilático, eluído com Sirolimo
Igaki-Tamai stent	Kyoto Medical Planning Co, Ltd	Estrutura	Estrutura de Ácido Poli-L láctico
Nobori	Terumo	Revestimento	Estrutura de aço inoxidável, recoberta por Ácido Polilático, eluído com Biolimo A9
ORSIRO	Biotronik AG	Revestimento	Estrutura de liga de cromocobalto, recoberto por uma camada de Carboneto de Silício (PROBIO®) e Ácido Poli-LLáctico, eluído com Sirolimo.
Supralimus®	Sahanjand Medical Technologies	Revestimento	Estrutura de aço inoxidável, recoberta por Ácido Poli-L-Láctico, Ácido Polilático-Poliglicólico e Polivinilpirrolidona eluído com Sirolimo
SYNERGY	Boston Scientific Corporation	Revestimento	Estrutura de liga de Cromo-Platina, recoberta por Ácido Polilático-Poliglicólico, eluído com Everolimo
TIVOLI	Essen Technologies	Revestimento	Estrutura de Cromo-Cobalto, recoberta por Ácido Polilático-Poliglicólico eluído com Sirolimo.

Fonte Elaboração própria, a partir da busca na literatura.

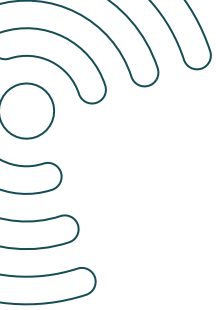


Os desfechos mais frequentemente avaliados foram trombose, revascularização da lesão-alvo (ou do vaso-alvo), revascularização de vaso não-alvo, morte cardíaca, oclusão em ramo lateral e, de forma combinada, presença de eventos adversos cardiovasculares maiores (EACM). Entendendo que esta publicação visa apresentar as evidências relacionadas às tecnologias, no âmbito dos stents bioabsorvíveis, que buscaram minimizar a limitação relacionada ao uso de stents farmacológicos, serão apresentados os principais resultados a respeito da EACM e, mais especificamente, de trombose, com o enfoque para a ocorrência tardia dos mesmos. Em relação aos EACM, este desfecho foi definido nos estudos como uma combinação entre morte cardíaca, infarto do miocárdio, revascularização da lesão-alvo e revascularização do vaso-alvo (KIP et al., 2008).

Dentre os estudos que se propuseram a avaliar a ocorrência de trombose nos indivíduos, verificou-se uma taxa de incidência de até 2,8%, com predominância de trombose tardia ou muito tardia (1,5% e 0,12%) (HAN et al., 2012; NATSUAKI et al., 2013). Observou-se também a ocorrência de trombose aguda e sub-aguda em até 2,0% dos pacientes (NISHIO et al., 2012). A necessidade de descontinuar a terapia antiplaquetária após a intervenção foi utilizada como justificativa para o acometimento de um paciente (NISHIO et al., 2012) por trombose sub-aguda.

Dentre as evidências analisadas, foi observada a ocorrência de EACM ainda durante a internação em até 4,9% dos pacientes (HAN et al., 2012; SOUZA et al., 2013). Durante o acompanhamento por 30 dias, entre 1,0% e 5,8% (HAN et al., 2012; SOUZA et al., 2013); por 9 meses, entre 4,3% e 10,0% (HAMON et al., 2013; SHETTY et al., 2013); no acompanhamento por 12 meses, entre 2,0% e 11,7% (SEPARHAM et al., 2011; SHETTY et al., 2013; SOUZA et al., 2013; VERHEYE et al., 2014) dos pacientes. Nos estudos onde foi feito o acompanhamento por mais de 12 meses, observou-se a ocorrência acumulada de EACM em 8,6% dos participantes em 24 meses (SHETTY et al., 2013) e de 7,4% (HAN et al., 2012) para o acompanhamento por 10 anos, período pelo qual também foi acompanhada, via entrevistas telefônicas, uma população que apresentou taxa de 50% de ausência deste desfecho. Em um dos estudos (MURAMATSU et al., 2013) foi inferido, por meio do risco de infarto do miocárdio, o risco para o desenvolvimento de desfechos tardios desfavoráveis. Tal inferência foi feita utilizando-se a taxa (de 6%) de oclusão de ramos laterais apresentada nos resultados.

O acompanhamento por meio de entrevistas telefônicas (NISHIO et al., 2012), assim como a falta de acompanhamento mandatório (HAN et al., 2012) e a avaliação de desfechos de forma indireta, podem sugerir, entretanto, a sub-notificação dos casos, e, por conseguinte, podem representar fatores limitadores para a extrapolação dos resultados apresentados pelos estudos citados. Além disso, em alguns tra-



balhos que se propuseram a apresentar as taxas de EACM, não foram identificados casos positivos para este desfecho dentre os participantes, o que pode ser justificado pelos critérios de inclusão e exclusão utilizados (inclusão de indivíduos cuja lesão-alvo apresentava estenose em até 80% do vaso e limitação à presença de somente uma lesão, por exemplo) que caracterizam uma população sem maiores complicações.

Aspectos a serem considerados sobre a tecnologia

O uso em larga escala dos stents nas ICP trouxe como consequências algumas limitações inerentes à evolução dos dispositivos, o que vem estimulando seu contínuo desenvolvimento, apesar de não existirem análises satisfatórias, quanto à efetividade para todas as terapias de reperfusão miocárdica existentes, no sentido de permitir novas tecnologias para substituí-las. Ainda assim, destaca-se o grande investimento para o aprimoramento de stents bioabsorvíveis (ONUMA; SERRUYS, 2011).

As evidências atualmente disponíveis sugerem cautela no uso destes novos dispositivos, visto que alguns aspectos da tecnologia ainda estão sendo avaliados, tais como os materiais utilizados na estrutura e revestimento do stent. A estrutura mais espessa dos stents bioabsorvíveis ainda representa uma potencial limitação quanto à implantação dos dispositivos, além de implicar em potencial aumento de oclusões dos ramos laterais dos vasos sanguíneos, preocupação pela qual foi realizado um estudo específico (ISHIBASHI et al., 2014). Neste sentido, o desafio no desenvolvimento destes dispositivos volta-se para o aperfeiçoamento de estruturas mais finas que possuam as mesmas propriedades mecânicas (IQBAL et al., 2014) e minimizem a ocorrência de eventos indesejados.

Paralelamente, as evidências disponíveis também apresentam limitações relativas às características da população estudada. As manifestações clínicas nos participantes incluídos nos estudos, no que tange às características de suas lesões, são mais simples que as observadas no dia a dia das instituições de saúde (LATIB et al., 2013). Lesões complexas e vasos tortuosos ou calcificados foram pouco explorados nos estudos disponíveis. Pacientes acometidos com síndromes coronárias agudas, população que representa a maioria das ICP realizadas, além de pacientes de alto risco, em princípio, os mais beneficiados pela tecnologia, não foram adequadamente avaliados (LATIB et al., 2013).

Especificamente em relação à ocorrência de trombose – desfecho que representa a principal motivação, pela indústria, para o aprimoramento dos dispositivos, não foram observadas evidências robustas o suficiente. O uso de stents bioabsorvíveis não suprime a necessidade da terapia antiplaquetária, que é utilizada atualmente junto aos stents recobertos por fármacos, o que é uma limitação em função da falta

de consenso quanto a duração da terapia antiplaquetária e os efeitos da sua suspensão (IQBAL et al., 2014; ISHIBASHI et al., 2014).

Desta forma, ainda não é possível afirmar que as limitações desta nova tecnologia foram solucionadas, visto que ainda não foram abordadas em ensaios clínicos robustos. Diante do contexto apresentado, cabe ressaltar que o desenvolvimento dos stents bioabsorvíveis ainda necessita de respostas. O uso na prática médica e, principalmente, o impacto desta tecnologia para os pacientes elegíveis e as condições clínicas que melhor se beneficiarão com o seu uso, precisam ainda ser amplamente estudados.

Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Consulta a Banco de Dados - Produtos para a saúde, [S.d.]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/scriptsweb/correlato/correlato_rotulagem.htm>

ARAÚJO, A. P.; CAIAFA, J. F.; WERNECK, E. Endopróteses vasculares ou “stents” e endopróteses vasculares recobertas ou “stent-grafts”. Revista de Angiologia e Cirurgia Vascular, v. 5 (3), p. 128 - 143, 1996.

BO XU et al. TCT-410: I-LOVE-IT - A Prospective, Multicenter Clinical Trial of TIVOLI Bioabsorbable Polymer Based Sirolimus-Eluting vs. ENDEAVOR Zotarolimus-Eluting Stent in Patients with Coronary Artery Disease: 8-Month Angiographic and 1-Year Clinical Follow-Up Results. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Abstracts Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Symposium, v. 104, n. 6, Supplement, p. 152D, 2009.

CARAMORI, P. R. A.; YAMAMOTO, G. I.; ZAGO, A. J. Reestenose pós-angioplastia. Fisiopatogenia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 69, p. 141-150, 1997.

DECONINCK, E. et al. Pharmaceutical aspects of drug eluting stents. Journal of pharmaceutical sciences, v. 97, n. 12, p. 5047-5060, dez. 2008.

GARG, S.; SERRUYS, P. W. Coronary stents: current status. Journal of the American College of Cardiology, v. 56, n. 10 Suppl, p. S1-42, 31 ago. 2010a.

GARG, S.; SERRUYS, P. W. Coronary stents: looking forward. Journal of the American College of Cardiology, v. 56, n. 10 Suppl, p. S43-78, 31 ago. 2010b.

HAMON, M. et al. Clinical and angiographic experience with a third-generation drug-eluting Orsiro stent in the treatment of single de novo coronary artery lesions (BIOFLOW-I): a prospective, first-in-man study. EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology, v. 8, n. 9, p. 1006-1011, 22 jan. 2013.

HAN, Y.-L. et al. A new generation of biodegradable polymer-coated sirolimus-eluting stents for the treatment of coronary artery disease: final 5-year clinical outcomes from the CREATE study. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, v. 8, n. 7, p. 815-822, 22 nov. 2012.

HAUDE, M. et al. Safety and performance of the drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS) in patients with de-novo coronary lesions: 12 month results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE-I trial. *The Lancet*, v. 381, n. 9869, p. 836-844, 2013.

HEALTH POLICY ADVISORY COMMITTEE ON TECHNOLOGY. *Technology Brief: Biodegradable stents*. Brisbane: [s.n.].

IQBAL, J. et al. Bioresorbable scaffolds: rationale, current status, challenges, and future. *European heart journal*, v. 35, n. 12, p. 765-776, mar. 2014.

ISHIBASHI, Y. et al. Lessons learned from acute and late scaffold failures in the ABSORB EXTEND trial. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, 28 jan. 2014.

JOKHI, P.; CURZEN, N. Percutaneous coronary intervention of ostial lesions. *EuroIntervention, EuroIntervention Tools & Techniques*. v. 5(4), p. 1-13, 2009.

KIP, K. E. et al. The problem with composite end points in cardiovascular studies: the story of major adverse cardiac events and percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 51, n. 7, p. 701-707, 19 fev. 2008.

LATIB, A. et al. Which patients could benefit the most from bioresorbable vascular scaffold implant: from clinical trials to clinical practice. *Minerva cardioangiologica*, v. 61, n. 3, p. 255-262, jun. 2013.

LIBBY, P.; THEROUX, P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*, v. 111, n. 25, p. 3481-3488, 28 jun. 2005.

MATTOS, L. A. et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia – Intervenção Coronária Percutânea e Métodos Adjuntos Diagnósticos em Cardiologia Intervencionista. *Arq Bras Cardiol*, n. II, 2008.

MEREDITH, I. T. et al. Six-month IVUS and two-year clinical outcomes in the EVOLVE FHU trial: a randomised evaluation of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting stent. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, v. 9, n. 3, p. 308-315, jul. 2013.

MORAVEJ, M.; MANTOVANI, D. Biodegradable metals for cardiovascular stent application: interests and new opportunities. *International journal of molecular sciences*, v. 12, n. 7, p. 4250-4270, 2011.

MURAMATSU, T. et al. Incidence and short-term clinical outcomes of small side branch occlusion after implantation of an everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: an interim report of 435 patients in the ABSORB-EXTEND single-arm trial in comparison with an everolimus-eluting metallic stent in the SPIRIT first and II trials. *JACC. Cardiovascular interventions*, v. 6, n. 3, p. 247-257, mar. 2013.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH RESEARCH. Bioresorbable stents for occlusive coronary artery disease. United Kingdom: The National Horizon Scanning Centre, University of Birmingham, 2012.

NATSUAKI, M. et al. Biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent: a randomized, controlled, noninferiority trial. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 62, n. 3, p. 181-190, 16 jul. 2013.

NEWSOME, L. T.; KUTCHER, M. A.; ROYSTER, R. L. Coronary artery stents: Part I. Evolution of percutaneous coronary intervention. *Anesthesia and analgesia*, v. 107, n. 2, p. 552-569, ago. 2008.

NEYT, M. et al. Drug Eluting Stents in Belgium: Health Technology Assessment. KCE reports 66C, out. 2007.

NISHIO, S. et al. Long-Term (>10 Years) clinical outcomes of first-in-human biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents: Igaki-Tamai stents. *Circulation*, v. 125, n. 19, p. 2343-2353, 15 maio. 2012.

ONUMA, Y. et al. Five-Year Clinical and Functional Multislice Computed Tomography Angiographic Results After Coronary Implantation of the Fully Resorbable Polymeric Everolimus-Eluting Scaffold in Patients With De Novo Coronary Artery Disease: The ABSORB Cohort A Trial. *JACC: Cardiovascular Interventions*, v. 6, n. 10, p. 999-1009, out. 2013.

ONUMA, Y.; SERRUYS, P. W. Bioresorbable scaffold: the advent of a new era in percutaneous coronary and peripheral revascularization? *Circulation*, v. 123, n. 7, p. 779-797, 22 fev. 2011.

PESARO, A. E. P. et al. Síndromes coronarianas agudas: tratamento e estratificação de risco. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 20, p. 197-204, 2008.

PURANIK, A. S.; DAWSON, E. R.; PEPPAS, N. A. Recent advances in drug eluting stents. *International journal of pharmaceutics*, v. 441, n. 1-2, p. 665-679, 30 jan. 2013.

SAMMEL, A. M.; CHEN, D.; JEPSON, N. New generation coronary stent technology--is the future biodegradable? *Heart, lung & circulation*, v. 22, n. 7, p. 495-506, jul. 2013.

SEPARHAM, A. et al. The twelve-month outcome of biolimus eluting stent with biodegradable polymer compared with an everolimus eluting stent with durable polymer. *Journal of cardiovascular and thoracic research*, v. 3, n. 4, p. 113-116, 2011.

SHETTY, R. et al. Experience with biodegradable polymer coated sirolimus-eluting coronary stent system in "real-life" percutaneous coronary intervention: 24-month data from the manipal-s registry. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, v. 7, n. 9, p. 1959-1963, set. 2013.

SOUZA, C. F. DE et al. Segurança e eficácia dos stents farmacológicos eluidores de biolimus com polímero biodegradável: análise do registro EINSTEIN (Evaluation of Next-generation drug-eluting Stent IN patients with coronary artery disease). *Einstein (São Paulo)*, v. 11, p. 350-356, 2013.

VERHEYE, S. et al. A next-generation bioresorbable coronary scaffold system: from bench to first clinical evaluation: 6- and 12-month clinical and multimodality imaging results. *JACC. Cardiovascular interventions*, v. 7, n. 1, p. 89-99, jan. 2014.

WEBER, C.; NOELS, H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nature medicine*, v. 17, n. 11, p. 1410-1422, 2011.

Estudo	Stent	Fabricante	População do Estudo	Desfechos estudados	Principais resultados
ONUMA et al.,	Absorb	Abbott Vascular	30 pacientes incluídos Critérios de inclusão: idade acima de 18 anos com diagnóstico de angina estável, instável ou isquemia silenciosa. Critérios de exclusão: infarto agudo do miocárdio, arritmias instáveis, fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 30%, lesões reestenóticas, lesões localizadas na artéria coronária esquerda, lesões envolvendo um ramo lateral maior que 2mm de diâmetro, a presença de trombo ou outra lesão estenótica clinicamente significativa no vaso alvo	Morte cardíaca, infarto agudo do miocárdio classificados como onda-Q e não-onda-Q, revascularização do vaso alvo devido a isquemia. Outros desfechos clínicos: mortalidade por qualquer causa, revascularização do vaso alvo não associada a isquemia e revascularização do vaso alvo, independente de associação com isquemia.	Durante o acompanhamento não houve ocorrência de trombose associada ao dispositivo. 2 dispositivos apresentaram oclusão em artérias não-alvo e receberam stents eluídos com fármacos.
MURAMATSU T et al., 2013	Absorb	Abbott Vascular	435 pacientes incluídos Critérios de inclusão: pacientes com idade acima de 18 anos, que possuem 1 ou 2 lesões de novo localizadas em artérias coronárias diferentes. Lesões, com diâmetro de 2,0 a 3,0 mm e extensão de 28 mm, localizadas em vasos epicárdicos ou em ramos laterais com estenose visual de 50% a 100%. Critérios de exclusão: lesões aortoostiais, lesões na artéria coronária esquerda, lesões com trombos visíveis, lesões muito calcificadas e lesões em bifurcações envolvendo um ramo lateral de 2 mm em diâmetro e lesões ostiais estenosadas em 40%	Oclusão do ramo lateral foi definido como uma redução do fluxo TIMI ao grau 0 ou 1. Desfechos de interesse: infarto do miocárdio classificados como onda-Q ou não-onda-Q	A implantação do Absorb foi associada a uma incidência de oclusão de ramos laterais de 6,0%, sendo esta maior do que a incidência de oclusões associadas a implantação de stents eluídos com everolimo.
SOUZA, C. F. DE et al. 2013	Biomatrix™	BioSensors International	Os critérios de inclusão foram permissivos, incluindo todos os pacientes submetidos à angioplastia de rotina ou de emergência com idade >18 anos.	Incidência de eventos adversos cardíacos maiores definidos como a ocorrência combinada de morte de origem cardíaca, infarto agudo do miocárdio ou necessidade de revascularização do vaso-alvo relacionados ao stent Biomatrix™ aos 30 dias, 6 meses, 12 meses e anualmente até 3 anos de acompanhamento.	Após 12 meses de seguimento clínico, foram detectados eventos adversos cardíacos maiores (EACM) em 12 pacientes, 6 óbitos (3 de origem cardíaca e 3 de origem não cardíaca), 5 casos de IAM sem supradesnivelamento do segmento ST e nova revascularização do vaso-alvo (RVA) em quatro pacientes. Trombose aguda foi diagnosticada em um paciente.

novembro, 2014

Estudo	Stent	Fabricante	População do Estudo	Desfechos estudados	Principais resultados
SEPARHAM, A. et al 2011	A. et al 2011 Biomatrix™	BioSensors International	200 pacientes divididos em dois grupos de 100 (BioMatrix e Xience). Critérios de inclusão: pacientes maiores de 18 anos com angina estável ou síndromes coronárias agudas, incluindo infarto agudo do miocárdio e angina instável. Pelo menos uma lesão de novo com diâmetro da estenose de 50% em um vaso com diâmetro entre 2,25 a 3,5 mm.	Eventos adversos cardíacos maiores, incluindo infarto agudo do miocárdio classificados como onda-Q ou não-onda-Q, repetição de revascularização na lesão ou no vaso alvo e trombose devido ao stent em 30 dias, 6 ou 12 meses após o procedimento.	2 pacientes no grupo Biomatrix tiveram IAM não-onda-Q. A taxa de EACM em 12 meses foi de 0% no grupo Xience e de 2% no grupo BioMatrix. Não houve morte, nova revascularização e trombose devido ao stent em um ano de acompanhamento em nenhum dos dois grupos.
HAUDE et al., 2013	DREAMS	Biotronik AG	46 pacientes. Critérios de inclusão: pacientes com angina estável ou instável ou isquemia silenciosa documentada. Máximo de duas lesões de novo (de tamanho até 12 mm) com diâmetro de estenose entre 50% e 99%, em duas artérias coronárias diferentes com vaso-alvo entre 3,00 e 3,50 mm. Critérios de exclusão: fração de ejeção ventricular esquerda menos que 30%, trombo no vaso-alvo, calcificação severa, necessidade de tratamento em pelo menos três vasos, lesão coronária adicional em um vaso-alvo, lesões em bifurcações e ostiais, revascularização anterior que permitiu a perfusão distal a lesão alvo.	Falha na lesão alvo (morte cardíaca, infarto do miocárdio no vaso alvo ou revascularização no vaso alvo) em 6 e 12 meses. Diminuição tardia do lúmen, restenose parcial, restenose binária em 6 e 12 meses, sucesso em procedimento e dispositivo (sucesso do procedimento e do dispositivo), taxas de trombose do stent e taxas cumulativas de falha na lesão alvo em 1, 24 e 36 meses.	A taxa de falha na lesão alvo com o DREAMS em 6 meses foi similar aos stents farmacológicos contemporâneos e ao bioabsorvível com everolimo. Contudo, DREAMS não apresentou excelente diminuição tardia do lúmen em relação aos stents farmacológicos contemporâneos e ao bioabsorvível com everolimo. Outras iterações do dispositivo devem ser projetadas para melhorar sua eficácia.
VERHEYE, S. et al. 2014	DESOLVE	Elixir Medical Corporation	16 pacientes. Critérios de inclusão: evidência de isquemia miocárdica, única lesão (tamanho 10 mm) de novo na artéria coronária, vaso alvo com diâmetro de 3,00 e diâmetro da estenose menor que 80%. Critérios de exclusão: infarto do miocárdio recente (inferior a 3 dias), fração de ejeção ventricular menor que 30%, lesões restenóticas ou na artéria coronária esquerda, lesões envolvendo ramos laterais maiores que 2 mm, presença de trombo ou cálculo.		

Estudo	Stent	Fabricante	População do Estudo	Desfechos estudados	Principais resultados
HAN, Y.-L. et al. 2012	EXCEL	JW Medical Systems	<p>2077 pacientes, da prática clínica de 59 centros de 4 países. O médico tinha autonomia para decidir se usaria o stent biodegradável no paciente.</p> <p>Critérios de exclusão: pacientes com sucesso do procedimento e do dispositivo, que tenham recebido pelo menos 1 outro stent ou tenha contra indicações para DAPT (terapia antiplaquetária), função cardíaca pior que a Classe III da New York Heart Association ou uma futura cirurgia planejada.</p>	EACM (morte cardíaca, infarto do miocárdio não-fatal e revascularização da lesão alvo), revascularização cumulativa da lesão alvo, taxa de evento trombolítico em 5 anos após o procedimento. Todas as mortes foram consideradas cardíacas a não ser que uma origem não cardíaca tenha sido claramente estabelecida por estudo clínico e/ou patológico.	<p>O acompanhamento clínico foi feito em 1982 pacientes (95,4%) em cinco anos. 127 pacientes (6,1%) morreram, durante este período, incluindo 63 (3,0%) mortes cardíacas e 64 (3,1%) mortes não cardíacas. EACM ocorreram em 154 (7,4%) dos pacientes, consistindo em 63 (3,0%) mortes cardíacas, 31 (1,5%) infartos do miocárdio não-fatais e 76 (3,7%) revascularizações da lesão alvo. 49 pacientes (2,4%) desenvolveram eventos trombolíticos do stent em até cinco anos, consistindo em 2 (0,1%) eventos agudos, 8 (0,4%) subagudos, 7 (0,3%) tardios e 32 (1,5%) muito tardios. Dentre esses, 23 (1,1%) foram identificados trombose do stent de acordo com o American Research Consortium, incluindo 11 (0,5%) desenvolvidos ao longo do primeiro ano e 12 (0,6%) desenvolvidos entre um e cinco anos.</p>

Estudo	Stent	Fabricante	População do Estudo	Desfechos estudados	Principais resultados
NISHIO, S. et al. 2012	Igaki-Tamai stent	Kyoto Medical Planning Co, Ltd	As indicações para a implantação do stent eram a prevenção de restenose em uma lesão de novo, restenose da artéria coronária principal depois de angioplastia com balão simples e pacientes com resultados sub-ótimos após angioplastia com balão simples. Todos os pacientes foram selecionados de forma eletiva. Critérios de exclusão: síndrome coronária aguda, lesões localizadas no truncamento esquerdo principal e oclusão total crônica.	O acompanhamento clínico foi feito por entrevistas telefônicas ou comentários nos registros médicos. Ocorrência de EACM (morte cardíaca e não-cardíaca, infarto do miocárdio não-fatal, revascularização da lesão alvo e do vaso alvo) e trombose do stent definida/provável.	Um paciente sofreu trombose subaguda (causa provável: necessidade de descontinuar a terapia antiplaquetária). Em 10 anos de acompanhamento, 87% (Intervalo de Confiança [IC] 95%: 77–97) dos pacientes não morreram por nenhuma causa. 98% (IC 95%: 94–100) dos pacientes não morreram por causas cardíacas e 50% (IC 95%: 36–64) não apresentaram EACM. Um paciente morreu por causas desconhecidas aos 57 meses e 6 outras mortes ocorreram por causas não cardíacas. Foram registradas uma lesão relacionada a infarto do miocárdio e outras duas relacionadas a infarto do miocárdio.
NATSUAKI, M. et al. 2012	Nobori	Terumo	Pacientes de 98 centros participantes com intervenção coronária percutânea (stent farmacológico) agendada foram recrutados sem critério de exclusão. 3235 pacientes estavam elegíveis para receber tanto o stent recoberto com Biolimus (n = 1617) quanto o stent recoberto com Everolimus (n = 1618).	O desfecho primário de eficácia foi qualquer revascularização da lesão alvo em um ano. O desfecho primário de segurança foi uma composição de morte ou infarto do miocárdio em 3 meses. Todas as angiografias dos pacientes com revascularização do vaso alvo foram analisadas pelo laboratório do núcleo de angiografia the angiographic core laboratory visando apurar precisamente a revascularização da lesão alvo. Os desfechos primários foram julgados pela comissão do estudo de forma cega e independente.	A revascularização da lesão alvo ocorreu em 67 pacientes (4,2%) no grupo que usou o stent recoberto com biolimus e em 66 pacientes (4,2%) no grupo que usou o stent recoberto com everolimus (p = 0.93). A diferença entre as taxas de revascularização da lesão alvo entre esses grupos foi de 0,07% (IC 95%: 2,0% - 1,5%), demonstrando a não inferioridade do stent recoberto com everolimus em termos de revascularização da lesão alvo, com uma margem de 3,4% (p para não inferioridade < 0.0001). As incidências cumulativas de revascularização da lesão alvo e do vaso alvo também não foram significativamente diferentes entre os dois grupos.



Estudo	Stent	Fabricante	População do Estudo	Desfechos estudados	Principais resultados
HAMON, M. et al. 2013	ORSIRO	Biotronik AG	30 pacientes elegíveis se apresentassem angina estável ou instável ou documentassem isquemia silenciosa. Lesão única, de novo, em uma artéria coronária com vaso de referência com diâmetro entre 2,5 e 3,5 mm. Lesão de até 22 mm estenose de diâmetro entre 50 e 90%. Critérios de exclusão: fração de ejeção ventricular 30%, três vasos afetados pela doença arterial coronariana, lesão ostial, trombo no vaso alvo, estenose significativa no vaso alvo que possa requerer revascularização ou impedir o escoamento arterial distal, stent farmacológico ou previous DES or cirurgia de revascularização do vaso alvo anterior, ou qualquer tipo de intervenção coronariana percutânea no vaso alvo ou ramo lateral em até 12 meses.	O desfecho primário foi a diminuição tardia do lúmen do stent em 9 meses por angiografia quantitativa avaliada por um laboratório central independente. Os desfechos secundários foram revascularização da lesão alvo, revascularização da lesão alvo clinicamente orientada, revascularização do vaso alvo em 1, 4, 9, 12, 24 e 36 meses após o procedimento. Também incluíam uma composição entre morte cardíaca, infarto do miocárdio no vaso alvo e revascularização da lesão alvo clinicamente orientada; além de uma composição entre todas as causas de mortalidade, qualquer infarto do miocárdio e revascularização. Todos os eventos advesos graves, volume de hiperplasia neointimal, taxa de diminuição do lúmen do stent e no tardia no segmento, trombose do stent, restenose binária do stent e no segmento, juntamente com o sucesso do dispositivo, sucesso do procedimento e sucesso no tratamento da lesão foram outros desfechos estudados.	Em nove meses de angiografia e acompanhamento clínico, nenhuma morte, infarto do miocárdio ou trombose foram observados. Revascularização da lesão alvo clinicamente orientada ocorreu em 2 (6,7%) dos 30 pacientes em nove meses (fora do stent, porém no segmento onde o stent estava localizado). Um paciente teve uma estenose na artéria descendente proximal anterior esquerda, proximal ao stent e um segundo paciente teve uma estenose em uma artéria coronária média direita, próximo à porção distal do stent. Foi observada uma revascularização da lesão alvo clinicamente orientada aos quatro meses de acompanhamento. Uma morte súbita foi observada em um ano de acompanhamento clínico, com causa de morte julgada como morte cardíaca, mas sem infarto do miocárdio ou trombose encontrados na autópsia. Não foi observada trombose do stent e nenhum caso de EACM ocorreu 75 em pacientes diabéticos.



Estudo	Stent	Fabricante	População do Estudo	Desfechos estudados	Principais resultados
SHETTY, R. et al. 2013	Supralimus	Sahajanand Medical Technologies Pvt. Ltd., Surat, Ind	Um total de 116 pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea com uso do Supralimus®SES entre setembro de 2009 e dezembro de 2010 no Kasturba Medical College, Manipal, Índia, foram incluídos no estudo. Pacientes com pelo menos 18 anos de idade com angina estável ou instável ou isquemia silenciosa ou infarto agudo/recente, e que haviam sido submetidos a intervenção coronária percutânea com stents com Supralimus® eram elegíveis. Pacientes com alergia a aspirina, clopidogrel, ticlopidina, heparina, sirolimo, aço inoxidável e polímeros foram excluídos.	EACM foi definido como a morte que ocorreu devido a todas as causas, infarto agudo do miocárdio classificados como onda-Q, nãoonda- Q e ST, intervenção coronária percutânea repetida em vasos alvo e não alvo revascularização da lesão alvo, cirurgia de revascularização, e infarto. Revascularização da lesão alvo foi definida como uma intervenção coronária percutânea ou uma cirurgia de revascularização realizada por restenose La lesão alvo em associação com angina recorrente, uma evidência objetiva de isquemia miocárdica ou ambas. As mortes foram classificadas como cardíacas ou não cardíacas. Mortes que ocorreram por causas indeterminadas foram reportadas como causadas por problemas cardíacos.	Em 24 meses: 2 mortes cardíacas; 3 mortes não cardíacas; 2 revascularizações de lesão alvo; 1 possível trombose no stent; 0 infartos; 0 revascularização de vaso alvo; 2 revascularizações em vaso diferente do alvo.

Estudo	Stent	Fabricante	População do Estudo	Desfechos estudados	Principais resultados
MEREDITH et al., 2013	SYNERGY	Boston Scientific Corporation	291 pacientes. Pacientes com lesão coronária de novo, de tamanho até 28 mm, em vaso de referência com diâmetro entre 2,25 e 3,50 mm e estenose do diâmetro >50 foram randomizados de forma cega 1:1:1 em 29 locais na União Europeia e Austrália para receber SYNERGY, SYNERGY ½ dose, or PROMUS Element (PE). Pacientes com comprometimento da artéria esquerda principal, oclusão crônica total, infarto do miocárdio recente ou agudo foram excluídos.	O desfecho clínico primário foi falha na lesão alvo, uma composição entre morte cardíaca ou infarto do miocárdio relativo ao vaso alvo ou revascularização da lesão alvo devido a isquemia em 30 dias.	Em 12 meses falha na lesão alvo ocorreu em 5,1% dos pacientes com for PE vs. 4,4% em pacientes com SYNERGY (p>0,99) e em 4,2% dos pacientes com SYNERGY ½ dose (p>0,99). Não houve diferença significativa entre os grupos para os desfechos clínicos em 12 meses, incluindo morte revascularização repetida e infarto. No momento da alta significativamente mais pacientes dos braços SYNERGY estavam fazendo uso de terapia antiplaquetária, em relação aos pacientes co PE. Após um ano adicional de acompanhamento, falha na lesão alvo ocorreu em 6,1%, 5,5% e 5,2% nos pacientes com PE, SYNERGY e SYNERGY ½ dose, respectivamente (p=0,85 e 0,81). Poucos eventos adversos ocorreram entre um e dois anos de acompanhamento. Dois procedimentos de revascularização do vaso alvo ocorreram na cohort PROMUS Element (sendo uma revascularização da lesão alvo e ambas tratadas com intervenções coronárias percutâneas). No braço SYNERGY, dois indivíduos morreram (sendo uma morte cardíaca). No grupo SYNERGY ½ dose, ocorreu uma morte cardíaca e duas mortes não cardíacas, assim como uma revascularização do vaso não cuja lesão não era a lesão alvo, tratada com intervenção coronária percutânea. As taxas do desfecho combinado de morte por qualquer causa, infarto e revascularização do vaso alvo, em de dois anos, foram similares entre os grupos.

novembro, 2014



Estudo	Stent	Fabricante	População do Estudo	Desfechos estudados	Principais resultados
BO XU et al., 2009	TIVOLI	Essen Technologies	324 pacientes de 12 centros participantes. Foram divididos em dois grupos (Tivoli e Endeavor).	EACM (definido como uma composição de morte cardíaca, infarto do miocárdio e revascu- larização da lesão alvo) e probabilidade de trombose no stent em um ano conforme definição do Academic Research Consortium.	Apenas menciona que não houve diferença estatística entre os dois grupos quanto à ocorrência de morte cardíaca, infarto, trombose no stent.