



ANÁLISE CRÍTICA DO RISCO DE TROMBOSE DOS STENTS FARMACOLÓGICOS

**Alexandre Schaan de Quadros¹, Henrique Basso Gomes¹,
Carlos Antonio Mascia Gottschall¹**

¹ Serviço de Hemodinâmica, Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia, Rio Grande do Sul.

Endereço para correspondência:

INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL
Serviço de Hemodinâmica – Alexandre Schaan de Quadros
Av. Princesa Isabel, 370 – Santana – Porto Alegre, Cep 90.620-001
Fone/Fax: 51-3230.3600 Ramal 3625/ 33626
e-mail: alesq@terra.com.br

Introdução

Segundo o Prof. Patrick Serruys, co-idealizador das técnicas de implantes de stents coronarianos convencionais e farmacológicos e um dos principais pesquisadores na área da cardiologia intervencionista, "a trombose dos stents é para nós um velho inimigo, que temos perseguido e combatido repetidamente ao longo da história da cardiologia intervencionista".¹ A análise da evolução desta técnica, desde seu surgimento, há 20 anos, dá razão às palavras do Prof. Serruys, e é interessante exemplo de como evolui a tecnologia médica e o próprio conhecimento científico em geral.

O procedimento de implante de stents coronarianos foi descrito inicialmente por Sigwart e colaboradores em 1987, com o objetivo de tratar a oclusão aguda após a angioplastia convencional² e, nessa época, estava associado com uma taxa de trombose acima de 20%.³ O surgimento de novos modelos de stents e a introdução de esquemas de anticoagulação vigorosos diminuíram as taxas de trombose para 3-4% em 1994, quando foram publicados os estudos BENESTENT e STRESS.^{4,5} No ano seguinte, Colombo e colaboradores demonstraram que o risco de trombose poderia ser diminuído para menos de 1% com a técnica de aposição ótima das hastes dos stents à parede arterial pelo uso de altas pressões e com terapia antiplaquetária dupla com aspirina e tienopiridínicos.⁶ No final dos anos 90, a reestenose era a grande limitação do implante de stents, e a braquiterapia intracoronariana foi introduzida para o seu tratamento.⁷ Apesar de muito efetiva na diminuição da hiperplasia neointimal de novas revascularizações, esta terapia foi inapelavelmente condenada e abandonada de maneira progressiva, por trazer de volta o "velho inimigo", trombose em mais de 5% dos pacientes tratados.^{8,9}

Os stents farmacológicos entram em cena em 2001, com o trabalho pioneiro de Souza e Serruys,^{10,11} demonstrando diminuição nas taxas de reestenose até então nunca vista, com redução de risco relativo de até 70%.^{12,13} No entanto, a história se repete de novo, e verificamos que, após o entusiasmo inicial, este benefício pode não estar isento de problemas, com estudos recentes sugerindo pequeno aumento das taxas de trombose em longo prazo.¹⁴⁻¹⁸ É o "velho inimigo" ameaçando ensaiar mais um retorno.

Assim, o objetivo desta revisão é analisar evidências científicas que sustentam o uso dos stents farmacológicos na prática clínica diária, demonstrando que o risco de trombose é pequeno e não suplanta o benefício desta tecnologia nas suas indicações.

Estudos que sugerem aumento de risco com os stents farmacológicos

O stent eluído com sirolimus (*Cypher*) foi aprovado pelo

FDA em 2003,¹⁹ e o stent eluído com paclitaxel (*Taxus*) foi aprovado em 2004.²⁰ Os estudos SIRIUS e TAXUS, ensaios clínicos randomizados com mais de 1000 pacientes e que foram utilizados como embasamento para a liberação destes dispositivos, demonstraram redução muito significativa da reestenose angiográfica quando comparados aos stents convencionais, da ordem de aproximadamente 70%, mas sem aumento do risco de trombose.^{12,13}

O primeiro estudo que sugeriu associação entre os stents farmacológicos e aumento das taxas de trombose foi o relato de caso com 4 pacientes, publicado por McFadden e colaboradores na revista *Lancet*, em 2004.²¹ Neste estudo, observou-se trombose dos stents farmacológicos logo após a suspensão dos tienopiridínicos, mais de um ano após os implantes. O mesmo grupo de pesquisadores publicou, um ano após, análise de 2000 pacientes com seguimento de até 26 meses, onde a incidência de trombose tardia foi de 0,35%, tendo ocorrido também em alguns pacientes mesmo em uso de terapia antiplaquetária dupla com aspirina e clopidogrel.²² Na mesma época, estudos experimentais com modelos animais, principalmente do grupo da Prof. Renu Virmani, confirmavam a possibilidade da existência de trombose tardia, pela demonstração de reendotelização diminuída e reações vasculares adversas em pacientes tratados com stents farmacológicos.²³

O estudo BASKET foi desenhado para avaliar a custo-efetividade dos stents farmacológicos, e com análise de subgrupo pré-especificada em protocolo para avaliação dos eventos clínicos após a suspensão dos tienopiridínicos.²⁴⁻²⁵ Na análise das taxas de mortalidade e infartos do miocárdio no seguimento clínico, em 18 meses, não houve diferença entre os stents farmacológicos e convencionais, e o benefício de diminuição das novas revascularizações foi mantido no seguimento analisado. No entanto, após a descontinuação do clopidogrel (entre os meses 7 e 18), os eventos ocorreram em 4,9% com os stents farmacológicos versus 1,3% com os stents convencionais. Neste período, as taxas de trombose tardia foram mais frequentes com os stents farmacológicos do que com os convencionais (2,6% vs. 1,3%).

A tempestade de críticas direcionadas à segurança dos stents farmacológicos foi então aumentada após as apresentações de duas meta-análises no Congresso da European Society of Cardiology (ESC)/World Congress of Cardiology (WCC), em setembro de 2006, em Barcelona. Na meta-análise relatada por Camenzind e colaboradores, taxas significativamente aumentadas de morte ou infarto do miocárdio, de modo presumível por trombose dos stents, foram relatadas no seguimento tardio com os stents com sirolimus (risco relativo 1,60; IC 95% 1.06-2.43), mas não com

os stents eluídos com paclitaxel (risco relativo 1.15; IC 95%, 0.79 to 1.69).²⁶ Na meta-análise de Nordmann, com 4 ensaios clínicos randomizados, o uso dos stents com sirolimus não foi associado com diferença na mortalidade cardíaca em 3 anos, mas a mortalidade não-cardíaca foi aumentada de maneira significativa quando comparada aos stents convencionais (razão de chance 2.04; IC 95% 1.00 to 4.15).²⁷ Embora estes achados permaneçam sem explicação clara, têm sido sugerido efeitos sistêmicos deletérios da pequena quantidade de droga aplicada no stent (embora improvável) ou problemas metodológicos nos processos de definição e readjucação dos desfechos.²⁸

Recentemente, um grande registro sueco com aproximadamente 20 mil pacientes e seguimento clínico de 3 anos, patrocinado pelo governo da Suécia, também relatou aumento de mortalidade com os stents farmacológicos.²⁹ Neste estudo, a partir dos seis meses de seguimento, os stents farmacológicos associaram-se com risco de morte 0,5% maior, e o aumento no risco do desfecho composto de morte ou infarto do miocárdio foi 0,5 a 1,0% por ano. Os investigadores concluem, sugerindo que a segurança destes dispositivos deva ser avaliada em ensaios clínicos em longo prazo com grande número de pacientes.

Estudos que demonstram a segurança dos stents farmacológicos

A grande preocupação gerada pelos resultados dos estudos citados levou o FDA americano, órgão máximo da regulação do uso de drogas e dispositivos médicos nos Estados Unidos, a convocar um painel para analisar estes dados, com a participação dos principais investigadores e cientistas da área.^{30,31} Neste documento, a análise da segurança dos stents farmacológicos é feita considerando se a indicação clínica e angiográfica do dispositivo está de acordo com as especificações da bula (indicação *on-label*) (Tabela 1) ou outras indicações diferentes destas (indicações *off-label*).^{19,20} As principais conclusões desta reunião, que têm balizado o uso destes dispositivos em muitos centros, em todo o mundo, são as seguintes:

Tabela 1. Indicações on label de Stents Farmacológicos

CYPHER Sirolimus-eluting Coronary Stent
Lesões de novo
Comprimento ≤ 30 mm
Artérias coronárias nativas
Diâmetro do vaso ≥ 2.5 mm e ≤ 3.5 mm.

TAXUS Express Paclitaxel-Eluting Coronary Stent
Lesões de novo
Comprimento ≤ 28 mm
Artérias coronárias nativas
Diâmetro do vaso ≥ 2.5 mm e ≤ 3.75 mm

INDICAÇÕES ON-LABEL

1. Ambos os stents farmacológicos aprovados para uso nos Estados Unidos estão associados com pequeno aumento da trombose quando comparados aos stents convencionais, que se torna aparente 1 ano após o procedimento.

2. No entanto, com base nos dados disponíveis, este aumento no risco de trombose não foi associado com aumento do risco de morte ou infartos do miocárdio quando comparado ao stent convencional. Estes achados podem ser devidos ao número insuficiente de pacientes nos estudos disponíveis até o momento ou pelo fato de que o aumento de morte e infarto foi compensado pela redução da reestenose intrastent e procedimentos adicionais de revascularização.

3. Quando comparados aos stents convencionais, os stents farmacológicos não estão associados com aumento na mortalidade geral.

4. As preocupações sobre a trombose não superam os benefícios dos stents farmacológicos quando implantados dentro dos limites aprovados para o seu uso.

5. Estudos maiores e com seguimento mais longo são necessários, com definições uniformes da trombose do stent, com atenção maior à aderência à terapia antiplaquetária dupla.

INDICAÇÕES OFF-LABEL

1. Com pacientes mais complexos, existe um aumento esperado do risco de eventos adversos com qualquer dispositivo, seja stent farmacológico ou convencional. O Painel concordou que o uso *off-label* dos stents farmacológicos está associado com mais risco de trombose, morte ou infarto do miocárdio do que o uso *on-label*.

2. Os dados disponíveis são insuficientes para determinar se o risco aumentado de eventos é o mesmo ou difere entre as duas plataformas atualmente aprovadas.

3. Dados sobre o uso *off-label* são limitados, e estudos adicionais são necessários para determinar o tratamento ótimo para pacientes mais complexos. Até que mais dados sejam disponíveis, deve ficar claro que quando os stents farmacológicos são usados *off-label*, os desfechos clínicos podem não ser os mesmos daqueles verificados nos ensaios clínicos conduzidos para obter sua aprovação.

Muitas das conclusões do Painel da FDA foram obtidas a partir de quatro importantes estudos, que foram publicados na edição do dia 8 de março do *New England Journal of Medicine*.

Kastrati e colaboradores realizaram meta-análise dos dados individuais de 4958 pacientes, incluídos em 14 ensaios clínicos randomizados, que compararam stents eluídos com sirolimus com stents convencionais.³² O risco global de morte (hazard ratio, 1.03; IC 95%, 0.80- 1.30) e o risco combinado de morte ou infarto do miocárdio (hazard ratio, 0.97; IC 95%, 0.81- 1.16) não foram significativamente diferentes entre os grupos. Observou-se diminuição significativa no risco combinado de morte, infarto ou reintervenção (hazard ratio, 0.43; IC 95%, 0.34-0.54) associada ao uso dos stents com sirolimus. Não houve diferença no risco global de trombose com os stents com sirolimus versus stents convencionais (hazard ratio, 1.09; IC 95%, 0.64 to 1.86), embora fosse observado aumento discreto no risco de trombose após o primeiro ano.

Spaulding e colaboradores realizaram análise conjunta de 1748 pacientes, em 4 ensaios clínicos, comparando stents com sirolimus com convencionais, sendo que os dados foram analisados por paciente, por estatísticos independentes em duas instituições acadêmicas.³³ A conclusão desta análise foi de que não houve diferença estatisticamente significativa em relação às taxas de morte, infartos do miocárdio e trombose.

Stone e colaboradores realizaram análise conjunta de dados de 4 ensaios clínicos com 1748 pacientes que receberam stents com sirolimus ou convencionais, e de 5 ensaios clínicos que incluíram 3513 pacientes que receberam stents com paclitaxel ou convencionais.³⁴ As taxas de trombose em 4 anos foi 1.2% nos pacientes que receberam stents com sirolimus versus 0.6% naqueles tratados com stents convencionais (P = 0.20), e 1.3% nos pacientes tratados com paclitaxel versus 0.9% nos stents convencionais (P = 0.30). No entanto, após um ano, foram observados cinco episódios de trombose nos pacientes com sirolimus versus nenhum nos pacientes com stents convencionais (P = 0.025), e nove episódios nos pacientes com stents com paclitaxel versus dois nos pacientes com stents convencionais (P = 0.028). As taxas de revascularização do vaso-alvo em 4 anos foram marcadamente reduzidas nos pacientes que

receberam stents farmacológicos, e as taxas de morte ou infarto não foram diferentes nos dois grupos. A conclusão deste estudo é de que a trombose do stent, após um ano, foi maior nos stents farmacológicos, que estiveram associados com marcada diminuição na necessidade de novas revascularizações e taxas semelhantes de morte ou infarto do miocárdio.

Mauri e colaboradores avaliaram as definições de trombose utilizadas nos principais ensaios clínicos, em virtude de critérios restritivos e não uniformes que foram utilizados nestes estudos.³⁵ Foi aplicada uma classificação hierárquica de trombose desenvolvida pelo *Academic Research Consortium (ARC)* em estudos com 878 pacientes tratados com stents com sirolimus, 1400 tratados com stents com paclitaxel e 2267 tratados com stents convencionais, sendo combinados desfechos em 4 anos e adjudicados por comitês de eventos clínicos independentes. As definições de trombose de stents estão na Tabela 2. As conclusões desta análise não demonstraram incidências estatisticamente diferentes entre os stents farmacológicos e convencionais, embora o poder para detectar tais diferenças tenha sido pequeno.

Estes estudos foram também comentados por um editorial e duas perspectivas clínicas na mesma edição do jornal, e sua análise em conjunto reforçou a noção de que, quando utilizados em suas indicações, stents farmacológicos são seguros e estão associados com benefício clínico significativo.³⁶⁻³⁸

Mais recentemente, foram publicados dois importantes registros com grande número de pacientes, que também demonstram a segurança dos stents farmacológicos em pacientes da prática clínica diária. Jensen e colaboradores relataram a experiência do registro dinamarquês, estudo com delineamento e importância muito semelhante ao registro sueco relatado na seção anterior.³⁹ Os dados de todas as intervenções percutâneas realizadas no oeste da Dinamarca, de janeiro de 2002 a junho de 2005, foram prospectivamente coletados no *Western Denmark Heart Registry*. Foram incluídos 12,395 pacientes consecutivos, 3,548 com stents farmacológicos e 8,847 com stents convencionais, com seguimento por 15 meses. Trombose definida, provável ou possível, foi encontrada em 2.15% dos pacientes tratados com stents convencionais e 1.80% daqueles tratados com stents farmacológicos. O risco de trombose definida, segundo as definições da ARC, foi semelhante nos dois grupos (0.65% vs 0.61%), mas a incidência de trombose no período entre 12 e 15 meses do implante foi maior de maneira discreta nos pacientes com stents farmacológicos. A conclusão do estudo é de que o pequeno risco de trombose tardia não deve suplantiar os benefícios dos stents farmacológicos.

Marzochi e colaboradores relataram desfechos analisados em 10,629 pacientes tratados com stents farmacológicos (3064) ou convencionais (7565) em um registro prospectivo com 13 hospitais na Itália, com seguimento de 2 anos.⁴⁰ As maiores taxas de eventos cardiovasculares em 2 anos foram significativamente menores no grupo stent farmacológico (17,8% vs 21%; $p < 0.003$), sendo que a trombose do stent confirmada por angiografia foi de 1.0% nos stents farmacológicos e 0.6% nos stents convencionais ($p = 0.09$). Não houve diferenças em

relação às taxas de morte ou infarto do miocárdio nos dois grupos, e os pacientes tratados com stents farmacológicos apresentaram diminuição significativa na necessidade de novas revascularizações ($p < 0.00001$). A conclusão dos autores foi de que, nesta grande população de pacientes representativos do "mundo real", os efeitos benéficos dos stents farmacológicos em reduzir a necessidade de nova revascularização estenderam-se a dois anos sem evidência de perfil de risco adverso.

Questões em aberto em relação à segurança dos stents farmacológicos

As questões que permanecem em aberto em relação à utilização dos stents farmacológicos dizem respeito a aspectos das indicações *on-label*, *off-label* e ao tempo de duração ideal do tienopiridínicos.

Em relação às indicações *on-label*, ainda não está totalmente claro por que o pequeno aumento de trombose em longo prazo não se traduziu em aumento de mortalidade ou infarto do miocárdio, sendo a explicação mais aceita a de que a diminuição da reestenose proporcionada pelos stents farmacológicos compensou o pequeno aumento de trombose.⁴¹⁻⁴³

Quanto às indicações *off-label*, sabe-se que são muito frequentes e que estão associadas com risco aumentado de trombose, tanto com stents farmacológicos quanto com stents convencionais.^{44,45} No entanto, as indicações *off-label* são um grupo bastante heterogêneo de condições clínicas e angiográficas, e evidências recentes sugerem que o risco dos stents farmacológicos não deve ser o mesmo em todas estas situações. Por exemplo, Vermeesch e colaboradores recentemente relataram aumento de mortalidade com os stents farmacológicos em um pequeno ensaio clínico randomizado com pacientes tratados em pontes de safena, uma das indicações consideradas *off-label*.⁴⁶ Por outro lado, Valgimigli et al demonstraram a segurança dos stents farmacológicos em pacientes tratados com infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (outra indicação *off-label*), sem aumento das taxas de trombose em dois anos de seguimento clínico, mesmo após a suspensão do tienopiridínicos.⁴⁷ Assim, devemos evoluir para uma caracterização mais acurada do grupo de indicações *off-label*, que por certo apresentam perfis de segurança bastante diferentes.

O painel do FDA e a maioria dos especialistas recomenda o uso de clopidogrel por pelo menos um ano após o implante de um stent farmacológico, sendo que o uso continuado deve ser sempre considerado naqueles sem contra-indicações.^{30,31,48}

A questão da aderência ao clopidogrel tem sido muito valorizada,⁴⁹ sendo que um estudo recente com 500 pacientes submetidos ao implante de stents farmacológicos por IAM com supradesnívelamento do segmento ST demonstrou que 13% dos indivíduos suspenderam o clopidogrel no primeiro mês, e este grupo teve um aumento significativo de mortalidade em um ano.¹⁶ Além disso, pacientes com perspectiva de cirurgia não cardíaca em curto prazo representam um problema adicional, sendo que a recomendação é de postergar a cirurgia por um ano ou manter os antiplaquetários no perío-operatório naqueles de alto risco.⁵⁰ A resistência ao clopidogrel é mais uma questão em aberto, e embora sua frequência e tratamento não estejam bem estabelecidos, é mais um preditor de trombose dos stents.⁵¹

Conclusões

Os stents farmacológicos constituem-se na estratégia mais bem sucedida para prevenção de reestenose após as intervenções coronarianas percutâneas, problema clínico importante em virtude do grande número de procedimentos realizados, e que está associado com risco aumentado de eventos e com piora da qualidade de vida.^{41-43, 52} O otimismo inicial levou à idéia de que a reestenose seria completamente abolida, o que não é

Tabela 2. Definições de Trombose de Stents

Período de Tempo

- Aguda: 0-24h
- Subaguda: > 24h – 30 dias
- Tardia: > 30 dias – 1 ano
- Muito tardia: > 1 ano

Evidência de Trombose

- Definitiva: confirmação por angiografia ou necropsia
- Provável: qualquer óbito no primeiro mês após o implante ou IAM no território relacionado ao vaso-alvo
- Possível: qualquer óbito inexplicado após 30 dias do implante

corroborado por muitas evidências recentes.

No entanto, os stents farmacológicos são ainda uma tecnologia relativamente jovem, e com grande potencial de melhora. O ceticismo recente sobre a segurança tardia destes dispositivos não é justificado pelas evidências disponíveis em relação aos desfechos em longo prazo de pacientes tratados com esta terapia, que demonstram que as taxas de trombose são pequenas e as taxas de mortalidade e infartos do miocárdio são muito semelhantes em diversos substratos clínicos e angiográficos.

O otimismo e o ceticismo exagerados são igualmente deletérios para a boa prática médica, que deve repousar em uma avaliação isenta e criteriosa, visando o melhor para os

pacientes. Como médicos, devemos resistir à tentação comum da mídia em proclamar de maneira prematura tanto sucessos quanto fracassos de quaisquer tratamentos médicos. Só assim conseguiremos vencer a batalha contra o nosso velho inimigo comum, a trombose dos stents, tendo, como principais vitoriosos, nossos pacientes.

Referências Bibliográficas

1. Serruys PW, Daemen J. Late Stent Thrombosis. A Nuisance in Both Bare Metal and Drug-Eluting Stents. *Circulation* 2007;115:1433-1439.
2. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffe F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:701-6.
3. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, et al. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med* 1991;324:13-7.
4. Fischman DL, Leon MB, Baim DS. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
5. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:489-495.
6. Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; 91: 1676-1688.
7. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997; 336:1697-16703.
8. Costa MA, Sabate M, van der Giessen WJ, et al. Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy. *Circulation*. 1999;100: 789-792.
9. Waksman R. Late thrombosis after radiation: sitting on a time bomb. *Circulation*. 1999; 100:780 -782.
10. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries. *Circulation* 2001; 103: 192-5.
11. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents. One-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001; 104: 2007-11.
12. Stone GW, Ellis SG, Cox DA. A polymer based paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2004; 350:221-31.
13. Moses JW, Leon MB, Popma JJ. Sirolimus-Eluting Stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in a Native Coronary Artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-23.
14. LüscherTF, Steffel J, Eberli FR. Drug-Eluting Stent and Coronary Thrombosis: Biological Mechanisms and Clinical Implications. *Circulation* 2007; 115; 1051-1058.
15. Kuchulakanti PK, et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006; 113:1108-13.
16. Spertus JA, et al. Prevalence, predictors and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from PREMIER registry. *Circulation* 2006; 113:2803-09.
17. Daemen j, Wenaweser P, Tsuchida K, 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: 667-78.
18. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293:2126 -30.
19. Instructions for Use: CYPHER™ Sirolimus-eluting Coronary Stent on RAPTOR™ Over-the-Wire Delivery System and CYPHER™ Sirolimus-eluting Coronary Stent RAPTORRAIL® Rapid Exchange Delivery System. Available at: <http://www.fda.gov/cdrh/PDF2/p020026c.pdf>. Acessado em 10 de junho de 2007.
20. Directions for Use: TAXUS™ EXPRESS2™ Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System. Available at: <http://www.fda.gov/cdrh/PDF3/P030025c.pdf>. Acepção em 10 de junho de 2007.
21. McFadden E, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364: 1519-21.
22. Ong ATL, McFadden EP, Regar E, de Jaegere PPT, van Domburg RT, Serruys PW. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 2088 -92.
23. Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of Drug-Eluting Stents in Humans: Delayed Healing and Late Thrombotic Risk. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 193-202.
24. Kaiser C, Brunner-LaRocca HP, Buser PT, et al. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet* 2005;366:921-9.
25. Pfisterer ME, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al., for the BASKET-LATE Investigators. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting stents versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2584 -91.
26. Camenzind E, Steg PG, Wijs W. Stent thrombosis later after implantation of first-generation drug-eluting stents. Cause for concern. *Circulation* 2007;115:1440-55.
27. Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006; 27:2784-814.
28. Kaul S, Shah PK, Diamond GA. As Time Goes By Current

Status and Future Directions in the Controversy Over Stenting. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 128-137.

29. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007; 356:1009–19.

30. Laskey WK, Yancy CW, Maisel WH. Thrombosis in Coronary Drug-Eluting Stents: Report From the Meeting of the Circulatory System Medical Devices Advisory Panel of the Food and Drug Administration Center for Devices and Radiologic Health, December 7-8, 2006. *Circulation* 2007; 115: 2352-2357.

31. Update to FDA Statement on Coronary Drug-Eluting Stents. Disponível em: <http://www.fda.gov/cdrh/news/010407.html>. Acessado em 15 de julho de 2007.

32. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al. Analysis of 14 trials comparing Sirolimus Eluting Stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356:1030-9.

33. Spaulding C, Daemen EB, Cutlip D, Serruys P. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356:989-97.

34. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of sirolimus and paclitaxel – drug eluting stents. *N Engl J Med* 2007; 356:998-1008.

35. Mauri L, Hsieh W, Massaro J, et al. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007; 356:1020-9.

36. Maisel WH. Unanswered questions - drug-eluting stents and the risk of late thrombosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 981-4.

37. Farb A, Boam AB. Stent thrombosis redux - the FDA perspective. *N Engl J Med* 2007; 356:984-7.

38. Shuchman M. Debating the risks of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 325-8.

39. Jensen LO, Maeng M, Kaltoft A, et al. Stent Thrombosis, Myocardial Infarction, and Death After Drug-Eluting and Bare-Metal Stent Coronary Interventions. *J Am Coll Cardiol*, publicado online Jun 28, 2007; doi:10.1016/j.jacc.2007.06.002. <http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/j.jacc.2007.06.002v1>.

40. Marzocchi A, Saia F, Piovaccari G, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Drug-Eluting Stents. Two-Year Results of the REAL (Register Angioplastiche dell'Emilia Romagna) Multicenter Registry. *Circulation* published online Jun 11, 2007; DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.667592.

41. Suwaidi JA, Holmes DR, Salam AM, Lennon R, Berger P. Impact of coronary artery stents on mortality and nonfatal myocardial infarction: Meta-analysis of randomized trials comparing a strategy of routine stenting with that of balloon angioplasty. *Am Heart J* 2004; 147: 815–22.

42. Chen MS, John JM, Chew DP, et al. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J* 2006; 151:1260-4.

43. Nayak AK, Kawamura A, Nesto RW, et al. Myocardial Infarction as a Presentation of Clinical In-Stent Restenosis. *Circ J* 2006; 70: 1026–1029.

44. Beohar N, Davidson CL, Kip KE, et al. Outcomes and complications associated with off-label and untested use of drug-

eluting stents. *JAMA*. 2007; 297:1992-2000.

45. Win HK, Caldera AE, Maresh K, et al. EVENT Registry investigators. Clinical outcomes and stent thrombosis following off-label use of drug-eluting stents. *JAMA*. 2007; 297: 2001-2009.

46. Vermeersch P, Agostoni P, Verheye S, et al, for the DELAYED RRISC Investigators. Increased Late Mortality After Sirolimus-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in Diseased Saphenous Vein Grafts: Results From the Randomized DELAYED RRISC Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:261–7.

47. Valgimigli M, Campo G, Arcozzi C, et al. Two-Year Clinical Follow-Up After Sirolimus-Eluting Versus Bare-Metal Stent Implantation Assisted by Systematic Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Infusion in Patients With Myocardial Infarction Results From the STRATEGY Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:138–45.

48. Holmes DR, Kereiakes D, Laskey W, et al. Thrombosis and Drug-Eluting Stents An Objective Appraisal. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:109–18.

49. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr., et al. Prevention of Premature Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Stents: A Science Advisory From the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, With Representation From the American College of Physicians. *Circulation* 2007; 115: 813– 8.

50. Schouten O, van Domburg RT, Bax JJ, et al. Noncardiac Surgery After Coronary Stenting: Early Surgery and Interruption of Antiplatelet Therapy Are Associated With an Increase in Major Adverse Cardiac Events. *JACC* 2007; 49: 122–5.

51. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, et al. Impact of Platelet Reactivity After Clopidogrel Administration on Drug-Eluting Stent Thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2312–7.

52. Rinfret S, Grines, CL, Cosgrove RS, et al. Quality of Life After Balloon Angioplasty or Stenting for Acute Myocardial Infarction: One-Year Results From the Stent-PAMI Trial. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1614 –21.