



“CONSENSOS E CONTROVÉRSIAS NA DAC CRÔNICA”

“QUANDO INDICAR STENT FARMACOLÓGICO ?”

Gilberto Lahorgue Nunes
Trajano Alfonso
Alessandra Teixeira de Oliveira

Endereço para correspondência:

Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista
Hospital São Francisco, Complexo Hospitalar Santa Casa
Rua Prof. Annes Dias 285, Centro
CEP 90020-090 - Porto Alegre, RS

INTRODUÇÃO

Os stents coronários representam a maior evolução tecnológica ocorrida no campo da revascularização coronária percutânea. Com a adoção do uso sistemático destas próteses, foi possível praticamente eliminar a ocorrência de oclusão coronária aguda e reduzir, de maneira drástica, a necessidade de cirurgia de revascularização do miocárdio de emergência durante a internação hospitalar¹. Entretanto, apesar de terem reduzido de maneira significativa (~40-50%) a recorrência da lesão no seguimento tardio, os stents metálicos não foram capazes de eliminar por completo o problema da reestenose (definida, angiograficamente, como a presença de lesão > 50 % no sítio tratado no seguimento tardio)^{2,3}. Os stents farmacológicos (SF) foram desenvolvidos num esforço para reduzir ainda mais a ocorrência de reestenose, aliando o suporte mecânico proporcionado pela estrutura metálica dos stents com a terapêutica farmacológica antiproliferativa local. A forte evidência do benefício dos SF em prevenir a recorrência da estenose e, conseqüentemente, reduzir a necessidade de procedimentos adicionais de revascularização em comparação com os stents convencionais, derivada de vários ensaios clínicos randomizados⁴⁻⁷, levaram à aprovação destes dispositivos para uso clínico. Até o momento, estão aprovados pela agência norte-americana FDA (Food and Drug Administration) três tipos de stents farmacológicos: Cypher® (eluído com sirolimus), Taxus® (eluído com paclitaxel) e Endeavor® (eluído com zotarolimus). Encontra-se em estágio final de aprovação o stent Xience-V® (com everolimus). Todos estes stents estão, também, aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uso no Brasil.

Uso “on-label” versus “off-label” dos stents farmacológicos

As indicações consideradas padrão ou “on-label” (ou do bulário) são aquelas que seguem as recomendações dos fabricantes indicando os grupos de pacientes nos quais o emprego dos SF está aprovado. Estas recomendações, por sua vez, baseiam-se nas populações de pacientes incluídos nos estudos clínicos randomizados centrais (ou “pivotais”)⁴⁻⁷ e que levaram à aprovação dos SF pelas agências reguladoras (especialmente o FDA norte-americano). Desta forma, indicações consideradas “on-label” incluem os pacientes com cardiopatia isquêmica sintomática, portadores de lesões *de novo* (ou seja, não-reestenóticas), localizadas em artérias coronárias nativas, com diâmetro de referência entre 2,5 a 3,5mm (para os stents Cypher e Endeavor)^{4,5,7} ou entre 2,5 a 3,75mm (para o stent Taxus)⁶ e com extensão ≤ 30mm (para o stent Cypher)^{4,5} ou ≤ 28mm (stent Taxus)⁶ ou ≤ 27mm (stent Endeavor)⁷. Aplicados nestes grupos de pacientes, estes três stents farmacológicos foram capazes de reduzir em aproximadamente 50% a recorrência de angina e isquemia e, por conseguinte,

a necessidade de novos procedimentos de revascularização miocárdica (redução relativa de risco de 62% para o stent Cypher e de 48% para os stents Taxus e Endeavor)^{7,8}.

Devido à magnitude do efeito dos SF na supressão da proliferação miointimal e, conseqüentemente, da ocorrência de reestenose, o emprego destes dispositivos foi estendido, na prática clínica diária, para subgrupos de pacientes portadores de características clínicas e anatômicas além daquelas aprovadas pelo FDA. O uso dos SF neste contexto foi denominado como “off-label” (ou fora do bulário). Exemplos destas novas aplicações incluem a abordagem de lesões muito longas (com comprimento total superior a 30 mm), vasos de pequeno calibre (com diâmetro de referência < 2,5mm), lesões localizadas no tronco de coronária esquerda ou em pontes de safena, envolvendo bifurcações, ostiais, oclusões totais, pacientes multiarteriais e no tratamento da reestenose intra-stent⁹. Em realidade, em muitos lugares do mundo (e especialmente no Brasil), devido às restrições financeiras ao uso disseminado dos stents farmacológicos, estes dispositivos passaram a ser empregados preferencialmente em pacientes com indicações “off-label”, nos quais a probabilidade de ocorrência de reestenose pós implante dos stents convencionais seria maior.

A questão que se coloca neste momento é: será que o benefício do emprego dos stents farmacológicos em termos da redução de procedimentos adicionais de revascularização também ocorre neste subgrupo de mais alto risco?

Eficácia dos stents farmacológicos nas indicações “off-label”

Dois registros recentes compararam os resultados obtidos com o emprego dos stents farmacológicos em pacientes com indicações “on-label” ou “off-label”^{10,11}. Em ambos, embora a ocorrência de complicações cardíacas maiores (morte, infarto ou trombose do stent) tenha sido baixa (< 7%), elas foram mais freqüentes nos pacientes com indicações consideradas “off-label” ou não testadas.

Entretanto, pacientes com indicações “off-label” são, por definição, pacientes mais complexos e com maior perfil de risco, portanto, mais predispostos à ocorrência de eventos clínicos adversos. Desta forma, os resultados destes dois registros não definem se a maior freqüência de eventos na evolução tardia é devida ao uso dos SF ou ao maior perfil de risco desta população. Conseqüentemente, não é possível determinar, baseado nestes dados, se o emprego dos stents convencionais neste grupo de pacientes de mais alto risco estaria associado a um resultado diferente. A comparação entre os resultados do implante dos SF ou convencionais em paciente com indicações fora do bulário foi realizada numa análise do Registro Dinâmico do National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)⁹. Dos 6551 pacientes estudados, o uso “off-label” (que incluía lesões reestenóticas,

localizadas em pontes de safena ou tronco da coronária esquerda, ostiais, bifurcadas, oclusões totais crônicas, com diâmetro < 2,5 mm ou maior do que 3,75 mm e com extensão > 30 mm) ocorreu em 54% dos pacientes tratados com stents convencionais e em 48,7% dos que receberam stents farmacológicos, sendo que os pacientes tratados com stents farmacológicos apresentavam perfil clínico e angiográfico mais complexo. Após um ano de seguimento, não houve diferença no risco ajustado de morte e de morte ou IAM combinados, sendo que tanto a ocorrência de infarto (HR 0,71; 95% IC, 0,50 a 1,00) quanto a necessidade de realização de novo procedimento de revascularização (HR, 0,63; 95% IC, 0,52 a 0,77) foram significativamente menores no grupo que recebeu SF. Applegate e cols.¹² avaliaram 1.164 pacientes consecutivos tratados com stent convencionais e 1.285 pacientes tratados com implante de stents farmacológicos. Ao final de dois anos de seguimento, o implante de SF em pacientes com indicações consideradas fora do bulário esteve associado a menores taxas de morte ou infarto não-fatal (HR 0,78; 95% IC, 0,62-0,98) e mortalidade total (0,72; 95% IC, 0,54-0,94) em comparação ao implante de stents convencionais, sendo que não houve diferença em relação à ocorrência de trombose da prótese.

Impacto dos stents farmacológicos em subgrupos especiais de pacientes: diabéticos, reestenose intra-stent, doença multiarterial e lesões de tronco

O tratamento percutâneo com stents farmacológicos de alguns subgrupos específicos de pacientes tem sido motivo de grande interesse. O primeiro deles inclui os indivíduos portadores de *diabetes mellitus*, nos quais o emprego dos stents convencionais está associado a taxas de reestenose mais elevadas. Cerca de 26% dos pacientes incluídos no estudo SIRIUS e 29% do estudo TAXUS IV eram diabéticos^{5,6}, sendo que a análise deste subgrupo de pacientes evidenciou reduções significativas da ocorrência de reestenose angiográfica ou clínica com o emprego dos SF. Dois ensaios clínicos randomizados (estudos DIABETES e SCORPIUS) compararam o implante do stent eluído com sirolimus com stents convencionais no tratamento de pacientes diabéticos, sendo que em ambos foram observadas reduções significativas das taxas de nova revascularização do vaso tratado no grupo que recebeu stent farmacológico^{13,14}. Uma meta-análise de 8 estudos randomizados envolvendo 1.520 pacientes com diabetes demonstrou que o emprego dos stents eluídos foi capaz de reduzir a ocorrência de reestenose angiográfica em 86% (IC 95%; 0,10-0,22, $p < 0,001$) e a necessidade de procedimentos adicionais de revascularização do vaso tratado em 66% (IC 95%; 0,26-0,45, $p < 0,001$)¹⁵.

O benefício do emprego dos SF no tratamento da reestenose intra-stent (RIS) foi confirmado em ensaios clínicos randomizados e numa meta-análise. No estudo ISAR-DESIRE¹⁶, 300 pacientes com RIS foram randomizados para tratamento com stent com sirolimus ou com paclitaxel ou angioplastia com balão. Ao final de seis meses, tanto a reestenose angiográfica (44,6% no grupo do balão, 21,7% no grupo do stent com paclitaxel e 14,3% no grupo do stent com sirolimus, $p < 0,001$) quanto a revascularização do vaso tratado (33% ACTP vs 19% paclitaxel vs 8% sirolimus; $p < 0,05$) foram reduzidas de maneira significativa nos pacientes tratados com o implante dos stents farmacológicos. Resultados semelhantes foram demonstrados no estudo RIBS-II¹⁷, no qual 150 com RIS pacientes foram randomizados para implante de stent eluído com sirolimus ou ACTP com balão. O implante do stent eluído com sirolimus esteve associado à menor ocorrência de reestenose clínica e angiográfica ao final de nove meses.

Os estudos TAXUS V-ISR¹⁸ e SIRS¹⁹ compararam o implante de stents farmacológicos com a braquiterapia, único tratamento comprovadamente eficaz até o momento e aprovado pelo FDA para o tratamento da RIS difusa (extensão > 10 mm). Em ambos, o implante das próteses medicadas com sirolimus ou paclitaxel esteve associado a reduções significativas da recorrência

angiográfica da estenose e, conseqüentemente, da necessidade de nova revascularização do vaso abordado. Uma meta-análise destes 4 ensaios clínicos (envolvendo um total de 1.230 pacientes) comparando o implante de SF com a angioplastia com balão ou a braquiterapia, demonstrou que o emprego dos stents eluídos é superior aos outros dois métodos, sendo, portanto, a estratégia de tratamento preferencial da RIS²⁰.

Outro potencial nicho de aplicação preferencial dos stents farmacológicos é no tratamento dos pacientes portadores de doença multiarterial. Embora a intervenção coronária percutânea seja efetiva, cursando com taxas de eventos cardíacos maiores (morte ou infarto) semelhantes às da revascularização cirúrgica (CRM), a necessidade de procedimentos adicionais de revascularização no seguimento a longo prazo ainda é superior no grupo tratado percutaneamente (diferença absoluta de 14%)²¹. Os stents farmacológicos, pela sua ação anti-reestenose podem reduzir esta diferença. O registro ARTS II²² realizou uma comparação histórica entre o implante de SF com sirolimus em 607 pacientes e o resultado dos dois braços (601 pacientes para ICP com SC e 605 para CRM) do estudo ARTS I. Ao final de três anos de seguimento, a incidência de eventos cardiovasculares maiores (morte, infarto, acidente cerebrovascular, nova revascularização) foi de 83,8% no grupo cirúrgico, 80,6% no grupo tratado com SF ($p = NS$) e 66% nos pacientes tratados com stents convencionais ($p < 0,001$)²².

Dois grandes registros recentes avaliaram os resultados dos stents farmacológicos em SF com CRM em pacientes multiarteriais com resultados discrepantes. O registro do estado de Nova Iorque mostrou que a CRM esteve associada à menor mortalidade, menos eventos cardíacos maiores e menor necessidade de nova revascularização no seguimento de 18 meses²³. Já no estudo coreano do Dr. Park²⁴, no qual os pacientes foram acompanhados por um período de tempo maior (três anos), houve maior necessidade de novas intervenções no grupo com SF, mas equivalência entre os dois métodos de revascularização no que diz respeito à mortalidade a longo prazo. O real papel dos stents farmacológicos no tratamento percutâneo dos pacientes multiarteriais ficará mais claro após a publicação dos resultados dos estudos FREEDOM (comparação de SF e CRM em diabéticos multiarteriais) e SYNTAX (pacientes multiarteriais e/ou com lesões no TCE).

Na primeira comparação direta randomizada entre SF e stents convencionais para o tratamento de lesões de TCE não protegido, 103 pacientes com angina estável foram randomizados para implante de stent eluído com paclitaxel ou stent convencional guiado por ultrassom intravascular²⁵. Ao final de seis meses de seguimento, foram observadas reduções significativas das taxas de reestenose angiográfica (6% contra 22%) e dos eventos cardíacos maiores (87% contra 70%) no grupo tratado com stent farmacológico. No recente registro MAIN-COMPARE²⁶ foram avaliados 1.102 pacientes submetidos a implante de stent e 1.138 submetidos a CRM entre janeiro de 2000 e junho de 2006 na Coreia do Sul. De janeiro de 2000 até maio de 2003 foram usados SC e de maio de 2003 a junho de 2006 usaram-se SF. Não houve diferença quanto à mortalidade ou quanto ao desfecho composto de morte, IM e revascularização do vaso-alvo (RVA). A RVA foi maior no grupo que recebeu stents, mesmo quando comparado separadamente o grupo SF com CRM²⁵. Apesar destes resultados iniciais favoráveis, a realização de intervenção percutânea para tratamento de lesões no tronco da coronária esquerda, atualmente, tem sido limitada a pacientes considerados maus candidatos cirúrgicos ou que tenham lesão em TCE protegido por pelo menos um enxerto patente para a artéria descendente anterior ou circunflexa. O papel do implante dos stents farmacológicos no tratamento da doença de tronco não protegido será melhor definido quando forem apresentados o resultados dos estudos randomizados SYNTAX (SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXUS and

cardiac surgery) e COMBAT (COMparison of Bypass surgery and Angioplasty using SES in patients with LMCA disease), ambos ainda em andamento.

A questão da segurança a longo prazo: a “tempestade” de Barcelona 2006

No final de 2006, três estudos apresentados durante o Congresso Mundial de Cardiologia em Barcelona, levantaram dúvidas em relação à segurança e à ocorrência de trombose tardia após o implante dos stents farmacológicos. Uma subanálise do estudo BASKET, chamada BASKET-LATE, mostrou uma maior incidência de infarto não-fatal, morte de origem cardíaca (4,9% contra 1,3%) e de trombose do stent documentada angiograficamente nos pacientes tratados com stents farmacológicos²⁷. Simultaneamente, duas meta-análises apresentadas, respectivamente, pelos Drs. Edouard CAMEZIND²⁸ e Alan Nordmann²⁹, levantaram a hipótese de que o emprego dos stents farmacológicos estaria associado a um aumento da ocorrência de infarto não fatal e morte no seguimento a longo prazo, presumivelmente devido à ocorrência de trombose tardia. Apesar do grande impacto causado por estas apresentações, algumas considerações críticas merecem ser feitas. O estudo BASKET-LATE²⁷ representa uma análise *post-hoc*, não pré-especificada, de um estudo randomizado cujo objetivo primário era avaliar a custo-efetividade dos stents farmacológicos. Além disto, os eventos adversos ocorridos dentro dos primeiros seis meses de evolução (e que foram mais freqüentes no grupo tratado com stent convencional) não foram computados. Já as meta-análises de CAMEZIND²⁸ e Nordmann²⁹, além de apresentarem vários problemas metodológicos (como múltiplas comparações não pré-especificadas, utilização de qualquer óbito ou infarto com onda Q como desfecho primário e não óbito cardíaco e qualquer infarto, etc), foram realizadas baseadas em dados resumidos obtidos de artigos publicados na literatura e de apresentações de congressos. Posteriormente, Stone e cols.⁸ publicaram uma meta-análise dos mesmos estudos, porém utilizando os seus dados originais, com análise de desfechos individualizada a nível de paciente e com seguimento completo ao final de 4 anos. Nesta análise, realizada com metodologia mais adequada, não foi observada nenhuma diferença na ocorrência de infarto (com ou sem onda Q) e morte (cardíaca ou não) entre os grupos tratados com stent farmacológico ou convencional. Posteriormente, Mauri e cols.³⁰ realizaram uma análise específica da ocorrência de trombose tardia em 4 ensaios randomizados avaliando o stent com sirolimus (RAVEL, SIRIUS, C-SIRIUS e E-SIRIUS) e 4 avaliando o stent com paclitaxel (TAXUS I, II, IV e V). Neste estudo, em que foram utilizadas as definições de trombose e de desfechos clínicos padronizadas pelo Academic Research Consortium (ARC)³¹, também não foram observadas diferenças significativas na incidência de trombose entre os dois tipos de stents. Finalmente, numa análise conjunta de 38 estudos randomizados comparando stents com sirolimus ou paclitaxel com stents convencionais, publicada por Stettler e cols.³², também nenhuma diferença em termos de segurança a longo prazo entre os stents farmacológicos e convencionais foi encontrada.

Quais os pacientes preferenciais para tratamento com stent farmacológicos?

Como demonstrado anteriormente, o emprego dos stents farmacológicos é capaz de reduzir a ocorrência de reestenose e a necessidade de novos procedimentos de revascularização de maneira consistente em virtualmente todos os subgrupos de pacientes. Entretanto, o seu custo ainda elevado (especialmente no contexto brasileiro)³³ e a necessidade de manutenção da dupla terapia antiagregante plaquetária por um período prolongado representam importante limitação ao seu uso mais generalizado. Desta forma, torna-se necessário definir em quais pacientes o

seu uso seria preferencial.

Um interessante registro do Cardiac Care Network (CCN), de Ontário³⁴, envolvendo uma coorte de 3751 pacientes tratados com stents farmacológicos ou convencionais e pareados com base em um escore de propensão, mostrou que os stents eluídos com drogas reduziram de maneira significativa a necessidade de nova revascularização do vaso tratado nos pacientes que apresentavam pelo menos dois de três dos seguintes fatores de risco para reestenose: presença de diabetes, vasos pequenos (diâmetro <3,0mm) e lesões longas (>20mm). Além disto, a mortalidade ao final de 3 anos foi menor no grupo que recebeu stent farmacológico (5,5% versus 7,8%, $p < 0,001$).

Uma análise realizada no nosso meio demonstrou que o emprego dos stents farmacológicos é custo-efetivo especialmente nos pacientes com alto risco para ocorrência de reestenose quando tratados com stents convencionais³⁵. Por outro lado, um estudo nacional evidenciou uma baixa taxa de revascularização em um ano com o emprego dos stents convencionais em vasos de grande calibre (>3,5mm), sendo que uma análise de custos mostrou que o implante sistemático de SF nestes casos teria custos médicos totais em um ano significativamente maiores³⁶.

Colocando todos estes fatos em perspectiva, nos parece que a estratégia mais custo-efetiva no nosso meio seria justamente o emprego preferencial dos stents eluídos nas indicações “off-label”. Nestes casos, como a ocorrência de reestenose é mais freqüente, o maior custo inicial associado aos stents farmacológicos seria compensado pela redução da necessidade de procedimentos adicionais de revascularização para tratamento da recorrência da lesão.

O que dizem as Diretrizes

A atualização publicada em 2007 das diretrizes de 2005 do American College of Cardiology/American Heart Association/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (ACC/AHA/SCAI) para intervenção coronária percutânea³⁷ recomenda o uso de SF como alternativa aos stents convencionais em pacientes nos quais os ensaios clínicos tenham demonstrado um perfil de efetividade /segurança favorável (Classe I/Nível de evidência A), ou seja, nas indicações “on-label”. Embora este documentonão mencione o papel dos SF no tratamento da reestenose intra-stent (RIS), as diretrizes de 2005 do ACC/AHA/SCAI³⁸ consideram razoável repetir a intervenção percutânea utilizando os stents farmacológicos nos casos de RIS com perfil anatomicamente apropriado (Classe IIa/Nível de evidência B).

As diretrizes de intervenção coronária percutânea da European Society of Cardiology (ESC)³⁹ consideram que o implante dos stents farmacológicos tem indicação classe I quando o perfil clínico e angiográfico seja semelhante aos dos pacientes incluídos nos ensaios clínicos pivotais (SIRIUS, TAXUS IV e TAXUS VI). Nos pacientes com lesões localizadas em vasos de pequeno calibre, oclusões totais crônicas, lesões ostiais e de bifurcações, lesões em pontes de safena, diabéticos, multarteriais, lesões de tronco não-protetido e RIS a indicação dos SF é classe IIa, com nível de evidência C.

Mais recentemente, foi concluída a II Diretriz da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista /Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBHCl/SBC) sobre Intervenção Coronária Percutânea, tendo sido apresentada no I Simpósio de ICP de Alta Complexidade da SBHCl em março de 2008 no Rio de Janeiro⁴⁰. As indicações para o emprego dos stents farmacológicos estão resumidas na Tabela 1.

Finalmente, um outro ponto importante a ser ressaltado é a duração da dupla antiagregação plaquetária com AAS e clopidogrel. Baseado no fato de que os stents farmacológicos podem retardar a reendotelização⁴¹ e à observação da associação entre suspensão precoce dos antiplaquetários e ocorrência de trombose tardia^{42,43}, a recomendação atual é que a terapia

antiagregante dupla deva ser mantida por um período mínimo de 1 ano ^{44,45}.

Conclusão

Os stents farmacológicos representam uma importante

ferramenta no arsenal terapêutico da intervenção coronária percutânea. Existem evidências que suportam a ampliação da sua aplicação para além das indicações consideradas "on-label" (padrão), incluindo subgrupos de pacientes mais complexos e nos quais, provavelmente, o emprego desta nova tecnologia seja mais custo-efetivo.

Tabela 1. Indicações para o uso dos stents farmacológicos em 2008 de acordo com a Diretriz sobre Intervenção Coronária Percutânea da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista e da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBHCI/SBC)

Condição Clínica ou Angiográfica	Recomendação Classe	Nível de Evidência
Lesões únicas, coronárias nativas, extensão entre 10-40mm, diâmetro entre 2,5-3,75mm ("on-label")	I	A
Vasos pequenos (< 2,5 mm)	I	A
Lesões longas (> 40 mm)	I	A
Reestenose intra-stent	I	A
Diabéticos	I	B
Oclusão total crônica	I	B
Pontes de safena	Ila	B
Bifurcações (2 stents ou stent provisional)	Ila	B
Lesões ostiais	Ila	C
Doença multiarterial		
Não-diabéticos	Ila	C
Diabéticos	Ilb	C
Vasos calibrosos (> 3,75 mm)	Ilb	C
Tronco de coronária esquerda não protegido		
Alto risco cirúrgico	Ilb	C
Baixo risco cirúrgico	III	C

Referências Bibliográficas

1. Kimmel SE, Locatio AR, Krone RJ, et al. The effects of contemporary use of coronary stents on in-hospital mortality. *Circulation* 2007;116:1424-1432.

2. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. 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.

3. 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.

4. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-1780.

5. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus conventional stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-1323.

6. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;350:221-231.

7. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, et al. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of

native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation* 2006;114:798-806.

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

9. Marroquin OC, Selzer F, Suresh RM, et al. A comparison of bare-metal and drug-eluting stents for off-label indications. *N Engl J Med* 2008;358:342-352.

10. Beohar N, Davidson CJ, Kip KE et al. Outcomes and complications associated with off-label and untested use of drug-eluting stents. *JAMA* 2007;297:1992-2000.

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

12. Applegate RJ, Sacrinty MT, Kutcher MA, Santos RM, Gandhi SK, Baki TT, Little WC. "Off-label" stent therapy: 2-year comparison of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:607-614.

13. Jimenez-Quevedo P, Sabate M, Angiolillo DJ, et al. Long-term clinical benefits of sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with de novo coronary stenoses: long-term results of the DIABETES trial. *Eur Heart J* 2007;28:1946-1952.

14. Baumgart D, Klauss V, Baer F, et al. One-year results of the SCORPIUS study: a german multicenter investigation on the effectiveness of sirolimus-eluting stents in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1627-1634.

15. Boyden TF, Nallamothu BK, Moscucci M, et al. Meta-analysis of randomized trials of drug-eluting stents versus bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007;99:1399-1402.
16. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent versus balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:165-171.
17. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez R, et al. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis: results of the restenosis intrastent: balloon angioplasty versus elective sirolimus-eluting stenting (RIBS-II) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2152-2160.
18. Stone GW, Ellis SG, O'Shaughnessy CD, et al. Paclitaxel-eluting stents versus vascular brachytherapy for in-stent restenosis with bare metal stents: the TAXUS V ISR randomized trial. *JAMA* 2006;295:1253-1263.
19. Holmes DR, Terstein P, Satler L, et al. Sirolimus-eluting stents versus vascular brachytherapy for in-stents restenosis within bare-metal stents: the SIRS randomized trial. *JAMA* 2006;295:1264-1273.
20. Dibra A, Kastrati A, Alfonso F, et al. Effectiveness of drug-eluting stents in patients with bare-metal in-stent restenosis: meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:616-623.
21. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J M* 2001;344:1117-1124.
22. Dawkins KW, on behalf of the ARTS-II investigators. ARTS-II: three year follow-up. Apresentado no EuroPCR 2007, Barcelona, Espanha, maio de 2007.
23. Hannah EL, Wu C, Walford G, et al. Drug-eluting stents versus coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008;358:331-341.
24. Park DK, Yun SC, Lee SW, et al. Long-term mortality after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation versus coronary artery bypass surgery for the treatment of multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2008;117:2079-2086.
25. Erglis A, Narbutė I, Kumsars I, et al. A randomized comparison of paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents for treatment of unprotected left main coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:491-497.
26. Seung KB, Park DW, Yonung-Hak K, et al. Stents versus coronary-artery bypass grafting for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2008;358:1781-1792.
27. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2584-2591.
28. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. A meta-analysis of first generation drug eluting stent programs. *Circulation* 2007;115:1440-1445.
29. 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
30. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KKL, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007;356:1020-1029.
31. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al, for the Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115:2344-2351.
32. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007, 370:937-948.
33. Araújo DV, Lima VC, Ferraz MB. Análise do impacto do stent farmacológico no orçamento do sistema único de saúde. *Arq Bras Cardiol* 2007;88:458-463.
34. Tu JV, Bowen J, Chiu M, et al. Effectiveness and safety of drug-eluting stents in Ontario. *N Engl J Med* 2007;357:1393-1402
35. Polanczyk CA, Wainstein MV, Ribeiro JP. Custo efetividade dos stents recobertos por rapamicina em procedimentos percutâneos coronarianos no Brasil. *Arq Bras Cardiol* 2007;88:464-474.
36. Quadros AS, Sarmiento-Leite R, Gottschall CAM. Cost-effectiveness of drug-eluting stents in large vessels: a tough limit to cross. *Am J Cardiol* 2003;92(Suppl.6A):26L.
37. King III SB, Smith SC, Hirshfeld Jr. JW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:172-209.
38. Smith CS Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006;113:156-175.
39. Silber S, Albertsson P, Avilé FF et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions: the task force for percutaneous coronary interventions of European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2005;26:804-847.
40. Sousa AGMR. II Diretriz sobre intervenção coronária percutânea da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista & Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBHCI/SBC). Apresentada no I Simpósio de Intervenção Coronária Percutânea de Alta Complexidade da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista, Rio de Janeiro, março de 2008.
41. Lüscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC, Virmani R. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2007;115:1051-1058.
42. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER Registry. *Circulation* 2006;113:2803-2809.
43. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007;297:159-168.
44. 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;115:813-818.

45. Hodgson JM, Stone GW, Lincoff MA, et al. Late stent thrombosis: considerations and practical advice for the use of drug-eluting stents: a report from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Drug-eluting Stent Task Force. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:327-333.