

Segurança e Eficácia dos Stents Farmacológicos: uma pausa para reflexão

Artigo de
Atualização

Safety and Efficacy of Drug Eluting Stents: a pause for reflection

2

Luiz Antônio Ferreira Carvalho, André Luiz da Fonseca Feijó,
Constantino González Salgado

Hospital Pró-Cardíaco (RJ), Universidade Federal do Rio de Janeiro,
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Estudos randomizados demonstraram, de forma inequívoca, que os stents farmacológicos são capazes de reduzir significativamente a ocorrência de reestenose intra-stent e de eventos cardíacos após a intervenção coronariana quando comparados aos stents convencionais, tornando-se rapidamente importantes instrumentos na rotina do Laboratório de Hemodinâmica. Contudo, os mesmos estudos randomizados falharam em demonstrar redução na taxa de mortalidade e da incidência de IAM. Neste artigo serão revistas as questões mais relevantes em relação à segurança e à eficácia dos stents farmacológicos a luz dos mais recentes resultados e das crescentes preocupações com a possibilidade de trombose tardia de stent.

Palavras-chave: Stents farmacológicos, Trombose de stent, Reestenose de stent

Randomized clinical trials showed that drug eluting stents can reduce the occurrence of intra-stent restenosis and cardiac events after a coronary intervention compared to bare metal stents, thus becoming very important devices in the cat lab routine. However, the same studies failed to demonstrate reduction in mortality or the incidence of acute MI. In this article we will review the most important issues concerning the safety and efficacy of the drug eluting stents in the light of more recent results and rising concerns about the possibility of late thrombosis of stent.

Key words: Drug eluting stent, Stent thrombosis, Stent restenosis

A intervenção coronariana percutânea evoluiu dramaticamente nos últimos 25 anos. A angioplastia coronariana por cateter-balão isoladamente foi virtualmente substituída pelo uso do stent coronariano, que praticamente eliminou a ocorrência de oclusão aguda e a necessidade de revascularização miocárdica de urgência¹, reduzindo também de forma expressiva a reestenose coronariana^{2,3} que ainda assim se manteve em níveis elevados^{4,5}, sobretudo em grupos especiais de pacientes⁶.

A última grande revolução na cardiologia intervencionista ocorreu no início do ano 2000 com o desenvolvimento dos stents eluidores de fármacos, os *drug eluting stents*, ou stents

farmacológicos, que liberam a droga diretamente na parede arterial de forma controlada através de uma cobertura de polímero, com o objetivo de inibir a hiperplasia neointimal. Os promissores resultados iniciais dos estudos FIM⁷ e RAVEL⁸ foram confirmados em outros ensaios clínicos randomizados subsequentes, reduzindo drasticamente a reestenose intra-stent, levando à sua aprovação para uso clínico na Europa, em abril de 2002 e nos EUA, em maio de 2003. Observou-se uma rápida incorporação do stent farmacológico para o tratamento da estenose coronariana, atingindo o patamar de 91% em 2005 nos EUA, associado a um número crescente de indicação para os grupos de pacientes não incluídos nos ensaios randomizados⁹⁻¹¹.

Endereço para correspondência: luizcarvalho@imagelink.com.br

Luiz Antonio Ferreira Carvalho | Rua General Polidoro, 192 | Botafogo, Rio de Janeiro - RJ | 22280-000

Recebido em: 27/10/2006 | Aceito em: 20/11/2006

Qual a segurança e a eficácia dos stents farmacológicos a longo prazo?

A meta-análise apresentada recentemente durante o TCT (*Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*) em outubro de 2006, Washington, DC, pelo Dr. Martin Leon, incluindo o seguimento clínico de quatro anos, envolvendo os quatro maiores estudos randomizados com o stent com sirolimus (Cypher®: RAVEL⁸, SIRIUS¹², E-SIRIUS¹³ e C-SIRIUS¹⁴), totalizando 1748 pacientes, e os cinco principais estudos randomizados com stent com paclitaxel (Taxus®: TAXUS I¹⁵, II¹⁶, IV¹⁷, V¹⁸ e VI), incluindo 3506 pacientes, foi recentemente apresentada. A sobrevida livre de eventos cardiovasculares maiores, como a ocorrência de morte, morte cardíaca e trombose de stent, foi semelhante nos dois tipos de stents farmacológicos quando comparados com os stents convencionais (Tabela 1). No entanto, outra meta-análise independente destes estudos, apresentada pelo Dr. Camenzind no último congresso da *European Society of Cardiology*, mostrou um aumento significativo da incidência de morte e IAM-Q no grupo do sirolimus (3,9% x 6,3%, p=0,03), e não-significativo no grupo do paclitaxel (2,3% x 2,6%,

p=0,68). Nesse mesmo encontro científico, o Dr. Nordmann AJ, em outra meta-análise independente dos ensaios randomizados disponíveis, apresentou evidências de que o stent com sirolimus, e não o com paclitaxel, pode aumentar a incidência de morte não-cardíaca, causada principalmente por câncer, acidente vascular encefálico (AVE) e doenças pulmonares, sugerindo a necessidade de um acompanhamento mais prolongado e uma análise mais detalhada das causas específicas de morte desses pacientes, para se determinar a segurança desses dispositivos a longo prazo.

Quanto à trombose de stent após o primeiro ano do implante, verifica-se um aumento na sua ocorrência (0,2% a 0,4% ao ano, nos primeiros 4 anos) com ambos os stents, quando comparado ao stent convencional (Tabela 1). Entretanto, avaliando a trombose de stent sob sua nova definição, a frequência no grupo sirolimus foi 1,5% contra 1,7% com o stent convencional (p=0,69), podendo ser observado nas Tabelas 2 e 3. O estudo *Basket Late* apresentado no *American College of Cardiology* no início de 2006, alertou para um aumento de morte e

Tabela 1
Segurança dos stents farmacológicos: seguimento de 4 anos

Frequência de eventos	Stent farmacológico			Stent convencional		Valor de p
		%	n	%	n	
Morte	SES	6,7	57	5,2	44	0,19
	PES	6,1	86	6,6	92	0,70
Morte cardíaca	SES	3,5	29	2,6	22	0,32
	PES	3,5	29	2,6	22	0,52
IAM	SES	6,4	55	6,2	53	0,86
	PES	7,0	110	6,3	104	0,64
Morte e IAM	SES	11,6	100	10,3	88	0,39
	PES	12,4	186	11,8	182	0,77
Morte ou IAM-Q	SES	8,2	70	6,3	53	0,12
	PES	7,3	105	7,5	107	0,95
Trombose de stent 4 anos	SES	1,2	10	0,6	5	0,20
	PES	1,3	20	0,9	14	0,29
Trombose de stent após 1 ano	SES	0,6	5	0,0	0	0,025
	PES	0,5	9	0,1	2	0,033

SES=sirolimus eluting stent; PES=paclitaxel eluting stent

Tabela 2:
Trombose de stent sob nova redefinição: Trombose definida + Provável + Possível
Dados dos estudos RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS e C-SIRIUS

Trombose de stent	Cypher		Stent convencional		Valor de p
	n=878 pacientes		n= 870 pacientes		
	%	n	%	n	
Precoce (0-30 dias)	0,5	4	0,2	2	0,4702
Tardia (31-360 dias)	0,2	2	1,4	12	0,0066
Muito tardia (361-1440 dias)	2,5	21	1,6	13	0,1666
Tardia + muito tardia	2,8	23	2,9	25	0,7623
Trombose geral	3,2	27	3,2	27	0,9951

IAM, entre o 6º e o 18º mês de seguimento no grupo de stent farmacológico (4,9% x 1,3%, p=0,01), que foi relacionado presumivelmente à trombose tardia nos pacientes com stent farmacológico. Já o seguimento completo de 18 meses, deste mesmo estudo, foi apresentado no *European Society of Cardiology*, não confirmando os achados anteriores, uma vez que nos primeiros 6 meses houve incidência superior de eventos com os stents convencionais.

Embora seja um evento pouco freqüente, há atualmente uma clara preocupação da cardiologia intervencionista mundial com o risco de trombose tardia de stent, e uma possível maior ocorrência de morte e IAM com o uso de stents farmacológicos; novos mega *trials* já foram anunciados com o objetivo de elucidar esta questão (*E-Select*, *The Protect Randomized Trial* e *The Stent Thrombosis Study*).

Tanto o stent com sirolimus (Cypher®), quanto o stent com paclitaxel (Taxus®) foram eficazes em reduzir a revascularização da lesão e do vaso-alvo, com o benefício entre 60% a 80% sobre todos os subgrupos de pacientes e grupos específicos de lesões incluídos nesses estudos randomizados, no seguimento de 4 anos (Tabela 4).

Qual a relevância e como podemos definir a trombose de stent?

Apesar dos avanços com a terapia antiagregante plaquetária, a trombose de stent (TS) permanece como a maior causa de morbimortalidade após a intervenção coronariana percutânea. As

conseqüências clínicas da TS são freqüentemente catastróficas, incluindo a morte em 20% a 48%, e o IAM em 60% a 70% dos casos^{19,20}. Embora tanto a definição quanto o mecanismo de detecção da TS variem muito entre os estudos, observa-se uma baixa ocorrência de 0,4% quando o implante do stent é guiado pelo ultra-som intracoronariano, e em até 2,8% quando o stent é empregado em múltiplos vasos¹⁹. Em recente publicação, Iakovou et al.²¹ reportaram que a incidência cumulativa de trombose de stent farmacológico no período de 9 meses após o seu implante, em pacientes do "mundo real" foi substancialmente mais elevada do que aquelas reportadas nos estudos randomizados, sendo seus principais preditores: suspensão prematura dos antiplaquetários, insuficiência renal, bifurcações, diabetes e baixa fração de ejeção do VE.

A definição atual da TS tem como objetivo uniformizar mundialmente esta terminologia, evitando assim divergências quanto à sua incidência nos estudos randomizados, permitindo sua aplicação uniforme em futuros estudos e a adequada interpretação quanto à real ocorrência deste fenômeno.

Esta redefinição foi apresentada recentemente durante o TCT (*Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*), em outubro de 2006, Washington, DC, pelo Dr. Donald E. Cutlip, apoiado por pesquisadores de Harvard, Duke, *Cardiovascular Research Foundation*, assim como por grupos europeus, pelo FDA e membros da indústria. Assim sendo, a TS será conhecida quanto ao momento da

Tabela 3

Trombose de stent sob nova redefinição: Trombose definida + Provável
Dados dos estudos RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS e C-SIRIUS.

Trombose de stent	Cypher n=878pacientes		Stent convencional n=870 pacientes		Valor de p
	%	n	%	n	
Precoce (0-30 dias)	0,5	4	0,2	2	0,4702
Tardia (31-360 dias)	0,1	1	1,0	9	0,0098
Muito tardia (361-1440 dias)	1,0	8	0,5	13	0,2557
Tardia + muito tardia	1,1	9	1,5	13	0,3863
Trombose geral	1,5	13	1,7	15	0,6985

Tabela 4

Eficácia dos stents farmacológicos: seguimento de 4 anos

	Stent farmacológico		Stent convencional		Valor de p	
	%	n	%	n		
RVA por isquemia	SES	12,1	102	27,5	235	<0,0001
	PES	17	268	24,6	408	<0,0001
RLA por isquemia	SES	7,8	66	23,6	202	<0,0001
	PES	10,1	164	20,0	337	<0,0001

RVA= revascularização do vaso-alvo; RLA= revascularização da lesão-alvo

sua ocorrência, e se esta foi **definitiva ou confirmada, provável ou possível**.

Quanto ao momento da sua ocorrência, a TS será **aguda** quando ocorrer nas primeiras 24 horas após a intervenção coronariana; **subaguda**, entre 24 horas até os primeiros 30 dias; **tardia**, se ocorrer entre 30 dias e 1 ano; e **muito tardia** se ocorrer após 1 ano da intervenção. A trombose **aguda/subaguda** também poderá ser referida como precoce (*early stent thrombosis*: 0-30 dias).

A TS será **definitiva ou confirmada** conforme seja diagnosticada por meio de necropsia ou de confirmação angiográfica com a presença de fluxo TIMI grau 0, ou seja, a oclusão do vaso originando-se no stent ou compreendendo os seus 5mm proximal ou distal ao stent na presença de trombo luminal, ou a presença de fluxo TIMI grau 1, 2 ou 3 associado a trombo luminal, originando-se no stent ou nos seus 5mm proximal ou distal. Junto a estes achados angiográficos, deverá estar presente pelo menos uma das seguintes manifestações: angina de início recente em repouso (dor precordial típica com duração superior a 20 minutos); alterações isquêmicas recentes ao ECG sugestivas de isquemia aguda; ou típica elevação e queda dos marcadores de necrose miocárdica (CPK >2x). É importante salientar que a documentação angiográfica incidental da oclusão do stent na ausência de sintomas anginosos não será considerada como trombose de stent confirmada e sim trombose silenciosa.

A TS será **provável** nas seguintes situações: registro de qualquer morte inexplicável dentro dos primeiros 30 dias após a intervenção ou, independente do tempo da intervenção índice, a ocorrência de qualquer IAM com isquemia documentada no território relacionado ao implante do stent sem a confirmação angiográfica de trombose de stent.

A TS será **possível** quando ocorrer morte inexplicável após os primeiros 30 dias. Diferentemente da definição protocolar de trombose de stent utilizada nos estudos randomizados, ficam incluídos os pacientes que se submeteram à revascularização da lesão-alvo no período de seguimento, ou seja, os pacientes que eram submetidos a uma reintervenção coronariana por reestenose de stent não mais eram considerados para análise de novos eventos trombóticos, o que obviamente excluía um grande número de pacientes com stents convencionais.

A reestenose intra-stent convencional é um evento realmente benigno?

A reestenose intra-stent é o principal fator limitante da eficácia a longo prazo dos stents convencionais, sendo derivada quase exclusivamente da hiperplasia neointimal. Sua incidência varia entre 15% e 60%, dependendo da presença de comorbidades (diabetes, insuficiência renal, etc), das dimensões do vaso e da complexidade das lesões²². Embora uma série de preditores tenha sido descrita na tentativa de definir grupos de alto risco, a ocorrência de reestenose em um paciente individual é, basicamente, um fenômeno imprevisível.

A ocorrência de reestenose intra-stent pode ou não estar relacionada à isquemia miocárdica e deve-se distinguir a reestenose angiográfica, caracterizada pela simples presença de uma obstrução de 50% ou mais da luz arterial ao longo do stent, estendendo-se até 5mm de suas margens proximal e distal, da reestenose clínica, que é definida pela presença de manifestações clínicas ou outras evidências de isquemia miocárdica.

Tradicionalmente a reestenose intra-stent tem sido considerada uma entidade benigna, uma vez que as manifestações clínicas resultariam do crescimento progressivo do tecido neointimal, levando geralmente a um quadro de angina de esforço progressiva. Entretanto, em artigo recentemente publicado por Chen et al.²², ficou caracterizado que o comportamento da reestenose clínica pode ser bastante diverso do esperado. Foram analisados, retrospectivamente, 1186 casos de reestenose intra-stent convencional, em 984 pacientes admitidos na *Cleveland Clinic* (USA) para nova intervenção percutânea. Foi observado que 35,9% dos pacientes foram internados com quadro de insuficiência coronariana aguda, sendo que 9,5% se apresentavam com infarto agudo do miocárdio (7,3% sem supra de ST e 2,2% com supra de ST) e 26,4% com angina instável. Em concordância com esses achados, em outro estudo publicado por Nayak et al.²³, o infarto agudo do miocárdio foi a apresentação clínica em 10,4% dos casos de reestenose intra-stent, sendo 4,7% com supra de ST e 5,7% sem supra de ST. Os pacientes previamente revascularizados, aqueles com insuficiência renal crônica e os que tiveram sua intervenção coronariana inicial durante quadro coronariano agudo são os que têm maior chance de desenvolver síndrome coronariana aguda como manifestação de reestenose intra-stent.

Na atualidade, no entanto, não são encontrados estudos que relacionem de forma convincente a reestenose com o aumento da mortalidade a curto ou longo prazo. Em contraste, a reestenose pós-intervenção percutânea tem um impacto profundamente negativo na qualidade de vida dos pacientes. No estudo OPUS-1, pacientes sem reestenose tiveram menos episódios de angina, menor limitação física e melhor qualidade de vida comparada àqueles com reestenose²⁴.

Em conclusão, deve-se encarar com ceticismo a afirmativa de que a reestenose intra-stent é um fenômeno benigno, uma vez que um número significativo de pacientes desenvolve quadros coronarianos agudos, levando a freqüentes re-hospitalizações, embora não haja relato de aumento de mortalidade.

Existem benefícios da utilização de stents farmacológicos nos subgrupos de pacientes excluídos dos ensaios randomizados?

1. Oclusões totais crônicas

Apesar da melhora nos resultados obtidos com o implante de stents convencionais, as oclusões crônicas persistem com elevados índices de reestenose e reoclusão. As séries que compararam os stents farmacológicos aos convencionais nesse contexto, têm sido bastante promissoras. Nakamura et al.²⁵ demonstraram, aos 6 meses, redução de reestenose (2% x 32%) e de reoclusão (0% x 6%) de stents com sirolimus em relação aos convencionais, respectivamente, com conseqüente redução de eventos. Essa tendência foi confirmada por Hoys et al.²⁶, com sobrevida livre de eventos de 96,4% x 82,8%. A redução da reestenose também foi demonstrada nos estudos SICTO²⁷ e de Ge et al.²⁸ com sirolimus, e do estudo PACTO²⁹ com paclitaxel. O registro Asiático²⁵ não demonstrou diferenças entre sirolimus e paclitaxel quanto à reestenose, à necessidade de revascularização da lesão e à ocorrência de eventos.

Evidência: I B

2. Lesões em bifurcações

A angioplastia em bifurcações implica em maiores índices de complicações imediatas e de reestenose, principalmente pelo comprometimento do óstio do ramo. Várias técnicas têm sido desenvolvidas visando a melhorar estes resultados. A dúvida principal é sobre a utilização ou não de stents no ramo. O subestudo SIRIUS³⁰, ao avaliar a utilização de stent com sirolimus na artéria principal x balão

ou outro stent com sirolimus no ramo, demonstrou melhora de resultados na artéria principal sem, no entanto, obter diferenças na ocorrência de reestenose e de eventos entre as diferentes estratégias nos ramos. O mesmo foi demonstrado em outros dois estudos^{31,32}. A abordagem do ramo com balão e stent farmacológico provisional demonstrou os melhores resultados³³. No entanto, em situações de ramos calibrosos ou com doença significativa, a estratégia de stent eletivo no ramo faz-se necessária, sendo recomendada a cobertura total do óstio do ramo e a insuflação final em *kissing*.

Evidências:

Ila B- Stent farmacológico no vaso principal e balão/stent farmacológico provisional no ramo

Ilb B- Stents farmacológicos em ambos (T Stent, Crushing e V Stent)

Ila C- Stents farmacológicos em ambos (Crushing e V Stent) – ramo calibroso ou com doença significativa

3. Tronco de artéria coronária esquerda

As angioplastias do tronco da artéria coronária esquerda apresentam maior complexidade técnica, com resultados variáveis imediatos e tardios encontrados na literatura, necessitando de rigoroso seguimento clínico e angiográfico. São classificadas como: tronco protegido (presença de enxerto de revascularização patente) e não-protegido (ausência de enxerto patente). Os resultados de Sheban et al.³⁴, do registro japonês³⁵ e do *Left Main Taxus Pilot Study*³⁶ demonstraram melhores resultados a médio prazo com stents farmacológicos, tanto com sirolimus quanto com paclitaxel, em relação aos stents convencionais. Assim como Park et al.³⁷, no contexto de troncos não-protegidos, obtendo redução de eventos e de reestenose aos 6 e aos 12 meses. Tais resultados corroboram aqueles apresentados por Chieffo et al.³⁸, e pelos registros RESEARCH e T-SEARCH³⁹.

Evidência: Ila B

4. Enxertos venosos

A embolização distal durante a angioplastia de enxertos venosos independe do tipo de stent utilizado; resta verificar se a utilização de stents farmacológicos implica em menores índices de reestenose e de trombose tardia. Ao comparar os stents farmacológicos aos convencionais, o registro americano não evidenciou diferenças⁴⁰, porém Chu et al.⁴¹ obtiveram redução de reestenose e eventos com sirolimus com 30 dias e em 6 meses. Ge et al.⁴² evidenciaram, aos 12 meses, redução de reestenose clínica (4,3% x 26,9%) e de eventos (15% x 34,2%) com sirolimus x stent convencional,

respectivamente; e com stent com sirolimus e paclitaxel x stent convencional, aos 6 meses, obtiveram reestenose de 10,9 % x 27% e eventos 10,9% x 27,7%.

Evidência: IIa B.

5. Reestenose de stents

A hiperplasia neointimal é a responsável pela reestenose de stents, sendo que seu tratamento por angioplastia por balão implica em 40% de recorrência e a utilização de outro stent convencional não tem eficácia comprovada⁴³. A braquiterapia intracoronariana apresenta melhores resultados, porém carece de uma infraestrutura complexa para sua realização. Neste contexto, o emprego de stents farmacológicos torna-se bastante atraente, por simplificar a abordagem. O estudo Tropical, apresentado no *The Paris Course of Revascularization*, em 2004, demonstrou redução de reestenose de stents com sirolimus, quando comparados à série histórica de braquiterapia gama. O estudo ISAR-Desire⁴⁴ demonstrou redução de reestenose e revascularização do vaso-alvo, tanto com sirolimus quanto com o paclitaxel em relação à angioplastia com balão.

Evidências:

I A- na reestenose de stent convencional

IIb B- na falha de braquiterapia e se não houver condição de RM

IIb C- na reestenose de stent farmacológico

6. Infarto agudo com supra de ST

Apesar da incerteza de absorção dos fármacos no ambiente com trombo, a utilização de stents farmacológicos no contexto do IAM tem determinado a diminuição da necessidade de revascularização do vaso-alvo e de eventos pela diminuição de reestenose⁴⁵⁻⁴⁷ em algumas séries, estendendo-se a 9 meses com 8,5% x 15,8% de eventos (sirolimus e stent convencional, respectivamente), no registro RESEARCH⁴⁸. Os recém-publicados estudos TYPHOON⁴⁹ com sirolimus e PASSION⁵⁰ com paclitaxel também avaliaram os resultados no contexto do infarto agudo. O estudo TYPHOON demonstrou redução da revascularização do vaso e de eventos após 1 ano com sirolimus sem, no entanto, obter diferenças em relação à incidência de reinfarto, mortalidade e trombose de stents. Já o estudo PASSION, apesar de obter redução de 4% de eventos após 1 ano em relação ao grupo de stents convencionais, não atingiu significância estatística. O estudo Horizon, também com stents com paclitaxel no infarto agudo encontra-se em andamento.

Evidência IIb B.

Qual o tempo de utilização da associação de antiplaquetários após o implante de stents farmacológicos?

A endotelização após o implante de stents farmacológicos é mais lenta e freqüentemente incompleta, sendo um dos fatores responsáveis por eventos trombóticos tardios, o que implica na utilização de AAS continuamente, e de derivados tienopiridínicos por períodos mais longos. Os derivados tienopiridínicos disponíveis são a ticlopidina e o clopidogrel, sendo que este último apresenta menos efeitos colaterais e melhor tolerabilidade em longo prazo, entretanto com custo mais elevado. As recomendações atuais quanto à utilização de clopidogrel referem-se ao implante de stents farmacológicos nas situações avaliadas pelos grandes ensaios randomizados: clopidogrel 75mg/dia pelo período mínimo de 3 meses para stents com sirolimus e de 6 meses para stents com paclitaxel^{51,52}.

Evidência: IB.

Stents com zotarolimus, o período mínimo recomendado é de 3 meses⁵³. Nas situações de maior risco de trombose, recomenda-se o uso por até 12 meses, e nos pacientes com inibição plaquetária inferior a 50% comprovada, a dose recomendada é de 150mg/dia^{51,52,54}.

Evidência: IIb C.

O tempo de administração de dupla associação de antiplaquetários após o implante de stents farmacológicos, atualmente recomendado, é de pelo menos 1 ano em todos os pacientes e por período indefinido nos pacientes de maior risco de trombose que, entretanto, ainda não estão plenamente caracterizados.

Conclusão

Os stents farmacológicos de primeira geração demonstraram comprovada eficácia no controle da reestenose coronariana, reduzindo de forma significativa a necessidade de reintervenção sobre a lesão previamente tratada, diminuindo a ocorrência de novas internações hospitalares o que obviamente contribui para a melhora da qualidade de vida dos pacientes. Quando comparados aos stents convencionais, não houve benefícios em relação à mortalidade e à incidência de IAM.

Em relação à trombose de stent, parece haver um pequeno, porém preocupante aumento na sua ocorrência tardia com o uso de stents farmacológicos com imenso impacto nos custos finais do procedimento, uma vez que provoca o uso de

antiplaquetários por período indeterminado de tempo. A nova geração de stents farmacológicos - com novas drogas, como o everolimus, novas plataformas que podem ou não ser revestidas por polímeros, que por sua vez serão biodegradáveis ou bioabsorvíveis -, promete trazer um novo perfil de segurança sem comprometer a sua eficácia.

É interessante notar que estas características já estão presentes nos stents farmacológicos comercialmente disponíveis no Brasil, diferentemente do que ocorre nos Estados Unidos, onde só há liberação para o uso dos stents de primeira geração. Portanto, é necessário um enorme esforço nacional para que se obtenham dados concretos sobre a realidade dos resultados do emprego dos stents farmacológicos no país para que não se extrapolem dados eventualmente não aplicáveis.

Referências

1. Altmann DB, Racz M, Battleman DS, et al. Reduction in angioplasty complications after the introduction of coronary stents: results from a consecutive series of 2242 patients. *Am Heart J.* 1996;132(3):503-507.
2. 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. Benestent Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331(8):489-95.
3. 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. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 1994;331(8):496-501.
4. Baim DS, Cutlip DE, Midei M, et al. Final results of a randomized trial comparing the MULTI-LINK stent with the Palmaz-Schatz stent for narrowings in native coronary arteries. *Am J Cardiol.* 2001;87(2):157-62.
5. Baim DS, Cutlip DE, O'Shaughnessy CD, et al. Final results of a randomized trial comparing the NIR stent to the Palmaz-Schatz stent for narrowings in native coronary arteries. *Am J Cardiol.* 2001;87(2):152-56.
6. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(12):2082-2089.
7. Sousa J, Costa M, Abizai A, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation.* 2001;104(17):2007-2011.
8. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2002;346(23):1773-780.
9. Colombo A, Iakovou I. Drug-eluting stents: the new gold standard for percutaneous coronary revascularization. *Eur Heart J.* 2004;25:895-97.
10. Iakovou I, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Effectiveness of sirolimus-eluting stent implantation for treatment of in-stent restenosis after brachytherapy failure. *Am J Cardiol.* 2004;94:351-54.
11. Iakovou I, Ge L, Michev I, et al. Clinical and angiographic outcome after sirolimus-eluting stent implantation in aorto-ostial lesions. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:967-71.
12. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003;349(14):1315-323.
13. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet.* 2003;362(9390):1093-1099.
14. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(6):1110-115.
15. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation.* 2003;107(1):38-42.
16. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation.* 2003;108(7):788-94.
17. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;350(3):221-31.
18. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, et al. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294(10):1215-223.
19. Moussa I, Di Mario C, Reimers B, et al. Subacute stent thrombosis in the era of intravascular ultrasound-guided coronary stenting without anticoagulation: frequency, predictors and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(1):6-12.
20. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med.* 1996;334(17):1084-1089.
21. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA.* 2005;293(17):2126-130.
22. Chen MS, John JM, Chew DP, et al. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J.* 2006;151(6):1260-264.

23. Nayak AK, Kawamura A, Nesto RW, et al. Myocardial infarction as a presentation of clinical in-stent restenosis. *Circ J*. 2006;70(8):1026-1029.
24. Weaver WD, Reisman MA, Griffin JJ, et al. Optimum percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with routine stent strategy trial (OPUS-1): a randomised trial. *Lancet*. 2000;355(9222):2199-203.
25. Nakamura S, Muthusamy TS, Bae JH, et al. Impact of sirolimus-eluting stent on the outcome of patients with chronic total occlusions. *Am J Cardiol*. 2005;95(2):161-66.
26. Hoye A, Tanabe K, Lemos PA, et al. Significant reduction in restenosis after the use of sirolimus-eluting stents in the treatment of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(11):1954-958.
27. Lotan C, Almagor Y, Kuiper K, et al. Sirolimus-eluting stent in chronic total occlusion: the SICTO study. *J Interv Cardiol*. 2006;19(4):307-12.
28. Ge L, Iakovou I, Cosgrave J, et al. Immediate and mid-term outcomes of sirolimus-eluting stent implantation for chronic total occlusions. *Eur Heart J*. 2005;26(11):1056-1062.
29. Werner GS, Fritzenwanger M, Prochnau D, et al. Determinants of coronary steal in chronic total coronary occlusions donor artery, collateral, and microvascular resistance. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(1):51-58.
30. Colombo A, Moses JW, Morice MC, et al. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation*. 2004;109(10):1244-249.
31. Pan M, de Lezo JS, Medina A, et al. Rapamycin-eluting stents for the treatment of bifurcated coronary lesions: a randomized comparison of a simple versus complex strategy. *Am Heart J*. 2004;148(5):857-64.
32. Ge L, Tsagalou E, Iakovou I, et al. In-hospital and nine-month outcome of treatment of coronary bifurcational lesions with sirolimus-eluting stent. *Am J Cardiol*. 2005;95(6):757-60.
33. Lefevre T, Ormiston J, Guagliumi G, et al. The Frontier stent registry: safety and feasibility of a novel dedicated stent for the treatment of bifurcation coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(4):592-98.
34. Sheiban I, Moretti C, Lombardo C, et al. Drug-eluting stents vs bare metal stents in the treatment of unprotected left main coronary artery disease: immediate and long term clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(3):54A.
35. Nakamura S, Muthusamy T, Bae JH, et al. Durable clinical benefit following sirolimus-eluting stent deployment on the outcome of patients with unprotected left main coronary arteries: multicenter registry two-years results. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(3):54A.
36. Lefèvre L, Silvestri M, Darremont O, et al. Preliminary Results of Left Main TAXUS Pilot Study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(3):53A.
37. Park SJ, Kim YH, Lee BK, et al. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(3):351-56.
38. Chieffo A, Stankovic G, Bonizzoni E, et al. Early and mid-term results of drug-eluting stent implantation in unprotected left main. *Circulation*. 2005;111(6):791-95.
39. Valgimigli M, van Mieghem CA, Ong AT, et al. Short- and long-term clinical outcome after drug-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease: insights from the Rapamycin-Eluting and Taxus Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital registries (RESEARCH and T-SEARCH). *Circulation*. 2005;111(11):1383-389.
40. Mishkel GJ, Goswami NJ, Gill JB, et al. An evaluation of drug eluting stents in saphenous vein grafts. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(3):26A.
41. Chu W, Rha SW, Torguson R, et al. Efficacy of sirolimus-eluting stents in comparison to bare metal stents for saphenous vein graft intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(3):26A.
42. Ge L, Iakovou I, Sangiorgi GM, et al. Treatment of saphenous vein graft lesions with drug-eluting stents: immediate and midterm outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(7):989-94.
43. Elezi S, Kastrati A, Hadamitzky M, et al. Clinical and angiographic follow-up after balloon angioplasty with provisional stenting for coronary in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 1999;48:151-56.
44. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293(2):165-71.
45. Saia F, Lemos PA, Lee CH, et al. Sirolimus-eluting stent implantation in ST-elevation acute myocardial infarction: a clinical and angiographic study. *Circulation*. 2003;108(16):1927-929.
46. Lemos PA, Saia F, Hofma SH, et al. Short- and long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents compared to conventional bare stents for patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(4):704-708.
47. Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P, et al. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial. *JAMA*. 2005;293(17):2109-117.
48. Lemos PA, Hoye A, Goedhart D, et al. Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *Circulation*. 2004;109(11):1366-370.

49. Spaulding C, Henry P, Teiger E, et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;355(11):1093-104.
50. Laarman GJ, Suttrop MJ, Dirksen MT, et al. Paclitaxel-Eluting versus Uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2006;355:1105-113.
51. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(3):671-719.
52. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005;26(8):804-47.
53. 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(8):798-806.
54. Smith Jr SC, Feldman TE, Hirshfeld Jr JW, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention-Summary Article: 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). *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):216-35.