

Recomendações Médicas

Angioplastia Coronariana com Stent Convencional
Angioplastia Coronariana com Stents Recobertos por Drogas



Angioplastia Coronariana com Stent Convencional

DATA DA ÚLTIMA ATUALIZAÇÃO: 04/2008

- Coordenação da Unidade: Dra. Claudia Cantanheda
- Superintendência Médica: Dr. Eduardo Assis.
- Gerência Médica: Dra. Valéria Azevedo.

GRUPO DE ESTUDOS:

- Responsável Técnico: Dr. Vitor André Romão, Dra. Cláudia Cantanheda e Estatístico Hugo Simas

ESPECIALIDADES ENVOLVIDAS: Cardiologia Clínica e Cardiologia Intervencionista.

CIDS ENVOLVIDOS: I20 ATÉ I 25

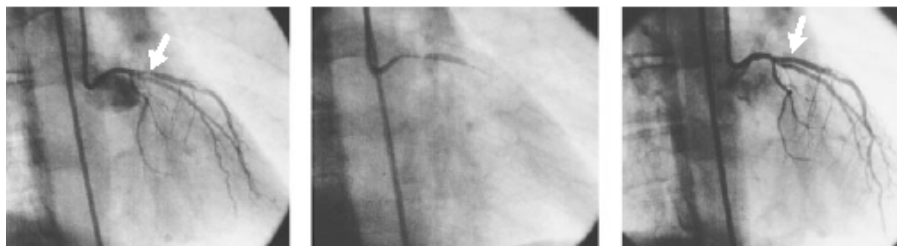
QUESTÃO CLÍNICA OU MÉRITO: Objetivo: Rever as evidências disponíveis sobre a eficácia e custo-efetividade do uso de stents revestidos com drogas, visando controlar a reestenose dos vasos em procedimentos de angioplastia coronariana percutânea , com ênfase na comparação de resultados.

O outro objetivo desta avaliação é revisar as evidências comparativas entre os modelos de stents (Siro-limos, Paclitaxel e Zotarolimus), buscando determinar se há vantagem de um modelo sobre o outro, nos casos em geral (on label) ou em situações específicas (off label).

ENFOQUE: Tratamento

Introdução

A história da intervenção coronária teve seu início em 1977 através de Andreas Roland Gruentzig, com a desobstrução de uma lesão aterosclerótica grave em segmento proximal da artéria descendente anterior, por meio de punção de artéria femoral e uso de cateter-balão. O procedimento foi um sucesso sendo o paciente reavaliado no primeiro mês e no décimo ano pós angioplastia mantendo-se o ótimo resultado inicial.



(Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society. n engl j med 351;13, www.nejm.org september 23, 2004)

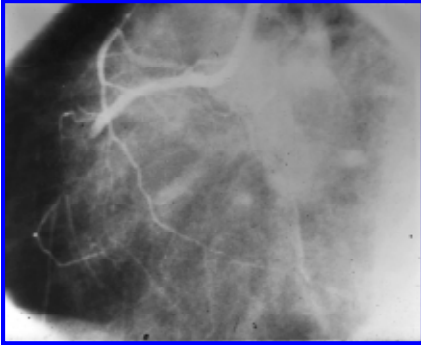
A intervenção coronariana através de cateter-balão, desde então, apresentou uma evolução rápida e crescente nos aspectos técnicos da sua realização, que permitiram melhor acessibilidade das lesões, suporte e menor trauma das artérias. Além do que houve desenvolvimento de outras áreas da medicina cardiovascular como a anticoagulação, fisiopatologia do endotélio e a biologia genética contribuindo para uma melhor acurácia diagnóstica e melhores resultados nos procedimentos terapêuticos endovasculares.

Apesar da intervenção coronariana com cateter-balão ter conseguido quanto à segurança para os pacientes, eficácia e resultados satisfatórios, a oclusão aguda e reestenose ainda se mostravam um grande problema a ser resolvido.

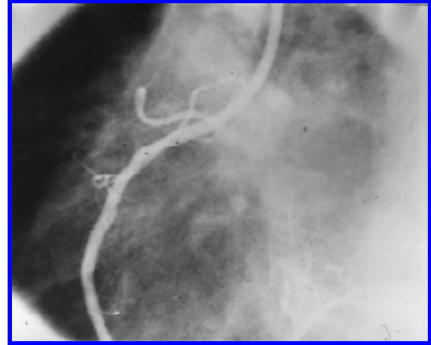
Em 1987 a implantação do primeiro stent, em ser humano, de Palmaz-Schatz por Dr. J. Eduardo M.R. Sousa (Instituto Dante Pazzanese) dá início a era da angioplastia coronariana percutânea com implante de Stent convencional.

The First In-Man Palmaz-Schatz Stent

Oclusão Total de Coronária Dir.



Pós a implantação do Stent



(The Evolution of Coronary Stents: An Evidence-Based Perspective Edited by: Andrea S. Abizaid,

MD Alexandre Abizaid, MD, Martin B. Leon, M.D. TCT 2002)

Dois estudos foram decisivos para comparar a angioplastia coronariana com cateter-balão versus implante de stent convencional – BENESTENT-I e STRESS-I (1994) que evidenciaram uma diminuição significativa dos eventos de reestenose e reintervenção no grupo do stent.

Estes avanços determinaram um grande aumento no emprego do stent por todo o mundo e com uma variedade de indicações clínicas cada vez maiores, porém o evento da reestenose intra-stent continuou alta, em 15 a 25% dos casos, sendo maior no grupo com diabetes mellitus (>40%).

A reestenose intra-stent se deve quase que inteiramente a hiperplasia intimal. Diversas pesquisas se desenvolveram na tentativa de conseguir uma droga que fosse eficaz na prevenção da hiperplasia, destacando-se a rapamicina e o paclitaxel.

Em 2001 o estudo FIM e em 2002 o estudo RAVEL apresentaram resultados surpreendentes em pacientes selecionados com 0% de reestenose. Diversos outros estudos foram realizados como o SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS, TAXUS I, II, IV, V, VI, ISAR-DESIRE, ISAR-DIABETES evidenciando a manutenção de resultados significativos quando comparados com os stents convencionais nos desfechos primários de reestenose e perda do lumem tardia.

Outros subgrupos de pacientes de alto risco para reestenose com stent convencional, como diabetes mellitus, vasos de pequeno calibre (< 3.0mm), extensão da estenose-alvo (>15mm) e para o tratamento da reestenose intra-stent, também apresentaram resultados positivos e promissores com a utilização dos stents recobertos por drogas.

A decisão de implementar uma nova estratégia depende dos níveis de evidência, mas também da magnitude dos custos incrementais requeridos para se obter cada unidade de benefício, característica epidemiológica da população e política de saúde pública. Todos esses fatores devem ser analisados, criteriosamente, na decisão da intervenção médica.

Metodologia

1. Bases de dados pesquisadas: Medline, Pubmed, Scielo, Cochrane Library, Revistas eletrônicas (TCTmd, Circulation, Heart, The New England Journal of Medicine, American College of Cardiology-Cardiosource, NICE, The American Journal of Managed Care, European Society of Cardiology, Clinical Trial Results Home Page, Elsevier, The Journal of Invasive Cardiology, Cardio News Serviço Brasileiro de Informação Médica, Arquivos Brasileiros de Cardiologia).
2. Descritores utilizados: coronary artery stents, balloon angioplasty, drug-eluting stents, stents recobertos com drogas, rapamicina, paclitaxel, restenosis, in stent restenosis, diabetes mellitus, cost-effectiveness coronary stenting vs ballon angioplasty and vs CABG, infarction myocardial.
3. Desenhos dos estudos procurados: Revisão sistemática com homogeneidade de ensaios clínicos controlados e Metanálise, Estudos Randomizados.
4. População incluída e excluída: Pacientes com angina estável, instável, e infarto agudo do miocárdio, com lesão uni e biarterial, lesões em artérias não comprometidas previamente, suboclusivas, com diâmetro entre 2,25-4,0mm e extensão de 10mm-46mm e oclusões totais crônicas, em tronco de coronária esquerda não protegido, lesões multiaarteriais, enxertos de safena, lesões em bifurcação, restenose intra-stent, diabetes mellitus. Pacientes excluídos, na maior parte dos estudos, foram aqueles com lesões coronarianas complexas e sem follow up adequado.
5. Período pesquisado: 1987 a 2006.
6. Resultados (referências selecionadas por tipo): 1 Metanálise, 24 Estudos Randomizados, 2 Coorte, 4 Guidelines, 2 Estudos de Série de Casos.

Revisão Bibliográfica

A busca bibliográfica contemplou publicações dos anos de 1987 a 2006, buscando estudos que comparassem as estratégias intervencionistas percutâneas (angioplastia com balão e com stent convencional), com a cirurgia de revascularização miocárdica e com o tratamento clínico medicamentoso. Avaliando os principais desfechos como: eficácia, segurança, alívio de sintomas, infarto agudo do miocárdio, reestenose, mortalidade e custos. Selecionamos alguns estudos com qualidade metodológica e resultados interessantes.

- Nível de evidência A: dados oriundos de múltiplos ensaios clínicos randomizados
- Nível de evidência B: dados oriundos de um único ensaio clínico randomizado ou estudos não randomizados.
- Nível de evidência C: opiniões consensuais de especialistas no assunto.

1) Estudos Randomizados comparando Angioplastia com balão versus Cirurgia de Revascularização Miocárdica.

a. RITA (Randomised Intervention Treatment of Angina Trial -1993 e 1998)

Teve como objetivo comparar os resultados clínicos de pacientes uni ou multiarteriais tratados com balão ou cirurgia de revascularização miocárdica. Foram analisados 1.011 pacientes com angina estável ou instável com doença em um vaso único (40% dos casos) ou em múltiplos (60% dos pacientes) passíveis de ambas as formas de revascularização. Não houve diferença significativa quanto à prevalência de óbito ou infarto agudo do miocárdio em 2,5 e 6,5 anos; entretanto, o grupo submetido à cirurgia de revascularização miocárdica apresentou menor taxa de angina e necessidade de intervenções diagnósticas e terapêuticas adicionais.

b. ERACI (Argentine Randomized Trial Coronary Angioplasty vs Bypass Surgery In Multivessel Disease - 1993 e 1996)

Comparou, a longo prazo, os resultados de 127 pacientes com doença multiarterial coronariana submetidos ao tratamento por angioplastia com balão x cirurgia de revascularização miocárdica sendo analisados os desfechos: mortalidade, infarto agudo do miocárdio, reintervenção, angina imediata e a longo prazo com Follow up de 1 a 3 anos. Não houve diferença quanto à mortalidade e infarto agudo do miocárdio nas duas estratégias testadas, porém o grupo da angioplastia necessitou de mais reintervenções e o sintoma de angina foi mais prevalente.

c. BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation - 1996)

Foi o maior estudo que comparou a angioplastia coronariana com balão x cirurgia de revascularização miocárdica no paciente com doença multiarterial obstrutiva coronariana. Foram analisados 1.829 pacientes, randomizados entre agosto/88 e agosto/91, com idades entre 18 e 79 anos com angina ou isquemia miocárdica. Não houve diferença na sobrevida aos cinco anos entre as duas estratégias, com a exceção no grupo dos pacientes com diabetes em que a cirurgia de revascularização miocárdica apresentou uma sobrevida maior. Ao longo de sete anos esses resultados foram mantidos, sendo a mortalidade mais alta no grupo dos diabéticos submetidos a angioplastia coronariana.

2) Estudos Randomizados comparando Angioplastia com Balão versus Angioplastia com Stent Convencional.

a. STRESS Trial (Stent versus balloon PTCA for de novo lesions - 1994)

Comparou a eficácia e segurança do uso do stent coronariano versus a angioplastia com balão, em 407 pacientes com angina estável, com vasos maiores que 3.0mm de diâmetro e lesões menores que 15mm de extensão. Os desfechos primários foram morte, infarto, reintervenção no vaso alvo, e parâmetros angiográficos com seis meses. Não houve diferença quanto à mortalidade, infarto agudo do miocárdio e sucesso do procedimento, porém a reestenose clínica foi maior no grupo do balão e todos os parâmetros angiográficos utilizados foram melhores no grupo com stent coronariano.

b. The Benestent Study Group (A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease – 1994 e 1998)

Comparou a eficácia e segurança do uso do stent coronariano versus a angioplastia com balão, em 516 pacientes com angina estável, com vasos maiores que 3.0mm de diâmetro e lesões menores que 15mm de extensão. Os desfechos primários foram morte, infarto, reintervenção no vaso alvo, e parâmetros angiográficos com seis meses. O uso do stent coronariano demonstrou segurança, eficácia e praticidade com menores taxas de reestenose, reintervenção e parâmetros angiográficos significativamente melhores para essa estratégia.

3) Estudos Randomizados comparando Angioplastia com Stent Convencional versus Cirurgia de Revascularização Miocárdica.

a. O ERACI II Trial (Argentine Randomized Trial stenting Coronary vs Bypass Surgery In Multivessel Disease - 2001)

Comparou, a longo prazo, os resultados de 450 pacientes com doença multiarterial coronariana submetidos ao tratamento por angioplastia com stent versus cirurgia de revascularização miocárdica, sendo analisados os desfechos: mortalidade, infarto agudo do miocárdio, reintervenção, angina

imediate e a longo prazo e acidente vascular cerebral com follow up de 18 meses. Nesse grupo de pacientes de alto risco, houve uma baixa incidência de morte e infarto no grupo com angioplastia, nos primeiros 30 dias e que se sustentaram até 18 meses, porém esse grupo apresentou uma incidência maior de angina e reintervenções.

b. ARTS Trial (Arterial Revascularization Therapy Study - 2001)

Comparou os resultados de 1205 pacientes com doença multiarterial coronariana submetidos ao tratamento por angioplastia com stent versus cirurgia de revascularização miocárdica sendo analisados os desfechos: mortalidade, infarto agudo do miocárdio, reintervenção, angina imediata e a longo prazo, acidente vascular cerebral e custo-efetividade de cada uma das estratégias. Os resultados nos desfechos cardiovasculares foram similares e o grupo do stent apresentou um custo-efetividade menor ($p < 0.05$) comparado com o grupo da cirurgia.

4) Estudo Randomizado comparando Angioplastia com Stent Convencional versus Cirurgia de Revascularização Miocárdica versus Tratamento Medicamentoso.

a. MASS Trial (The medicine, angioplasty, or surgery study a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease - 2004)

Comparou a eficácia dessas três estratégias terapêuticas em paciente com angina estável, função ventricular normal e doença multiarterial coronariana. Foram analisados 611 pacientes nos desfechos primários mortalidade, infarto agudo do miocárdio, reintervenção e angina refratária. As três estratégias apresentaram uma baixa incidência de eventos cardíacos (morte e infarto agudo do miocárdio) sem diferença significativa, sendo que os pacientes no grupo da cirurgia tiveram um melhor alívio da angina.

Análise do Impacto Econômico

Na análise do impacto econômico das intervenções na saúde, utilizamos os seguintes aspectos na sua avaliação: segurança, eficácia, efetividade e eficiência da intervenção, buscando sempre a melhor relação de custo-benefício entre as alternativas de intervenção cirúrgica e não cirúrgica. Nesse contexto, a angioplastia coronariana sempre demonstrou um custo-benefício favorável nos pacientes com doença aterosclerótica uni e biarterial, porém sempre permaneceu uma incerteza quanto aos pacientes multarteriais, que também podem ser submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica.

O estudo ARTS I comparou os resultados de 1205 pacientes com doença multarterial coronariana, classe funcional I-IV e angina instável submetidos ao tratamento por angioplastia com stent convencional e uso de Abciximab (600 pacientes) versus cirurgia de revascularização miocárdica (605 pacientes) e analisaram os desfechos primários: mortalidade, infarto agudo do miocárdio, reintervenção, angina imediata e a longo prazo, acidente vascular cerebral e custo-efetividade de cada uma das estratégias.

Os resultados nos desfechos cardiovasculares foram similares e o grupo do stent apresentou um custo médio por paciente no primeiro ano de \$10.665 e a cirurgia miocárdica de \$13.638. O custo-efetividade, que representa a sobrevida livre de eventos cardiovasculares em um ano foi de \$14.412 para o grupo da angioplastia com stent e de \$16.235 para o grupo da cirurgia miocárdica ($p<0.05$). Cabe dizer que a análise foi de apenas 12 meses e que essa diferença inicial pode ser igualada ou até mesmo revertida num período mais longo de observação, causado pelo grande número de reintervenções que os pacientes no grupo da angioplastia irão necessitar.

Discussão

A angioplastia coronariana percutânea apresentou, para a medicina e principalmente para a cardiologia, um grande avanço no tratamento da doença coronariana obstrutiva nas suas diversas formas de evolução. Os resultados, iniciais e a longo prazo, evidenciam que a técnica terapêutica é segura, viável, custo-efetiva e com alto índice de sucesso e baixo índice de complicações. Esses fatos, associados à facilidade de aprendizado da técnica, com uma curva de ensino bem mais rápida que a da cirurgia cardíaca e ao alto investimento da indústria farmacêutica (medicamentos, aparelhos de imagem e material específico de angioplastia) e de marketing, levaram a angioplastia coronariana a ser difundida no mundo todo, com uma estimativa de 500.000 mil angioplastias realizadas por ano nos Estados Unidos (2001) e chegando a um milhão de angioplastias por ano no mundo todo.

A super utilização do método trouxe uma desvalorização da análise da história clínica, do exame físico bem realizado, dos exames complementares não invasivos, que devem ser utilizados na acurácia do diagnóstico da insuficiência coronariana crônica ou aguda.

Começamos, então, a vivenciar uma busca incessante pela placa aterosclerótica coronariana obstrutiva, mesmo sem a comprovação de sofrimento isquêmico miocárdico. Essa inversão da investigação da doença coronariana é até compreensível: saíamos das trevas para a luz, na opção terapêutica do paciente coronariano, porém gostaríamos de lembrar que, apesar desses resultados excelentes, essa nova técnica não teve impacto na diminuição da mortalidade cardiovascular e na incidência de infarto agudo do miocárdio, sendo, na verdade, equivalente ao tratamento clínico completo (prevenção dos fatores de risco, medicação otimizada e programa de reabilitação cardíaca com exercícios físicos). Então, o paciente que verdadeiramente se beneficia dessa técnica, de um modo geral, é aquele que apresenta comprovação evidente e clara que aquela lesão obstrutiva coronariana está trazendo ao músculo cardíaco um sofrimento isquêmico.

Hoje temos disponível um grande arsenal de técnicas diagnósticas não invasivas, tais como: teste ergométrico, ecocardiograma de stress e cintilografia miocárdica e outras mais recentes, como ressonância magnética do coração e angiotomografia coronariana, além de técnicas invasivas como ultrassom coronariano e pressure wire, associadas a uma maior especialização do médico cardiologista, permitindo a comprovação de isquemia miocárdica com alto índice de certeza para a indicação do melhor tratamento.

Finalmente, necessitamos avaliar alguns aspectos relevantes diante de um paciente coronariano:

1. O fator prognóstico mais importante em pacientes com doença arterial coronária é a presença e a extensão de isquemia provocável.
2. Seguir sempre toda a estratificação diagnóstica não invasiva e correlacionar com a história clínica e exame físico do paciente.

3. Nem todo paciente com isquemia possui um teste não invasivo positivo. É necessária a correlação clínica para selecionar os pacientes que deverão ser encaminhados para a estratificação invasiva antes da decisão de revascularização ou não.
4. Nem todo paciente com isquemia miocárdica comprovada pode ser beneficiado com algum tipo de intervenção invasiva, seja angioplastia ou cirurgia.
5. O tratamento clínico pode ser considerado uma ótima escolha com resultados benéficos e consistentes.

Parecer Técnico do Grupo de Estudos de Procedimentos de Alta Complexidade em Saúde / Medicina Baseada em Evidência 2006.

Classificação das evidências - ACC/ AHS

ANGIOPLASTIA PERCUTÂNEA CORONARIANA

Indicações:

I) Pacientes com Isquemia Assintomática ou Classe Funcional I ou II. (CCS)

Classe de Evidência: IIa

- A. Pacientes com uma ou mais lesões significativas em um ou duas artérias coronarianas apropriadas para angioplastia com uma elevada chance de sucesso e um baixo risco de morbidade e mortalidade. Os vasos para serem dilatados devem corresponder a uma moderada a grande área de isquemia miocárdica ou devem estar associados com um grau moderado a grave de isquemia evidenciada num teste não invasivo.
- B. Pacientes com isquemia assintomática ou classe I ou II de angina e estenose recorrente após angioplastia com uma grande área de isquemia miocárdica e com um critério de isquemia no teste não invasivo.

Classe de Evidência: IIb

- A. Pacientes com isquemia assintomática ou classe I ou II de angina, que apresentam dois ou três vasos com lesões e doença proximal de artéria descendente anterior, diabéticos ou com disfunção ventricular e que são elegíveis para cirurgia cardíaca utilizando conduto arterial. OBS: Não está demonstrada a efetividade da angioplastia coronariana nesse casos.
- B. Pacientes com isquemia assintomática ou classe I ou II de angina, sem doença proximal de artéria descendente anterior, com evidência de moderada área isquêmica demonstrada pelo teste não invasivo.

Classe de Evidência: III

A. Pacientes com isquemia assintomática ou classe I ou II de angina e um ou mais critérios que se seguem abaixo:

- Pequena área de isquemia miocárdica.
- Nenhuma evidência de isquemia.
- Lesões que apresentam baixo índice de sucesso para dilatação.
- Leves sintomas que não têm correspondência clínica com isquemia miocárdica.
- Fatores associados com alto risco de morbidade ou mortalidade.
- Doença de tronco e elegível para cirurgia cardíaca.
- Doença com menos de 50% estenose

II) Pacientes com Angina Classe III (CCS)**Classe de Evidência: IIa**

A. Pacientes com angina classe III em tratamento medicamentoso otimizado com lesão significativa(>70%) em um vaso ou múltiplos vasos apropriados para angioplastia, com uma elevada chance de sucesso e um baixo risco de morbidade e mortalidade. Os vasos para serem dilatados devem corresponder a uma moderada a grande área de isquemia miocárdica ou devem estar associados com um grau moderado a grave de isquemia evidenciada num teste não invasivo.

B. Pacientes com angina classe III em tratamento medicamentoso otimizado com lesão significativa (>70%) em um vaso ou múltiplos vasos com estenose focal ou múltiplas lesões em enxerto de veia de safena e prognóstico ruim para uma reoperação de revascularização miocárdica.

Classe de Evidência: IIb

A. Pacientes com angina classe III em tratamento medicamentoso otimizado com lesão significativa em um vaso ou múltiplos vasos com reduzidas chances de sucesso de dilatação da artéria.

B. Pacientes com angina classe III em tratamento medicamentoso otimizado que apresentam dois ou três vasos com lesões significativas, doença proximal de artéria descendente anterior e diabéticos ou com disfunção ventricular.

Classe de Evidência: III

A. Pacientes com angina classe III com lesão em um vaso ou múltiplos vasos, sem nenhuma evidência de injúria miocárdica ou isquemia objetiva em teste não invasivo, sem tratamento medicamentoso otimizado e um ou mais dos critérios que se seguem abaixo:

- Pequena área de isquemia miocárdica.
- Todas as lesões ou a lesão culpada com uma probabilidade baixa de sucesso.
- Procedimento com alto risco de morbidade ou mortalidade.
- Doença de tronco e elegível para cirurgia cardíaca.
- Doença com menos de 50% estenose.

III) Pacientes com Angina Instável e/ou Infarto Agudo do Miocárdio sem Supra de ST.

Classe de Evidência: I

A. Pacientes com Angina Instável e/ou Infarto Agudo do Miocárdio sem supra de ST, está indicada a estratégia invasiva precoce quando apresentam lesão apropriada para angioplastia e um dos critérios de alto risco que se seguem abaixo:

- Isquemia recorrente mesmo com terapia intensa anti-isquêmica.
- Elevação da Troponina.
- Novo infra do segmento ST.
- Sintomas de Insuficiência Cardíaca ou a presença de nova ou piora de regurgitação mitral.
- Disfunção ventricular esquerda.
- Instabilidade hemodinâmica.
- Taquicardia ventricular sustentada.
- Angioplastia Coronariana há seis meses.
- Cirurgia de Revascularização Miocárdica prévia.

Classe de Evidência: IIa

A. Pacientes com Angina Instável e/ou Infarto Agudo do Miocárdio sem supra de ST, com lesão em um vaso ou múltiplos vasos, com estenose focal ou múltiplas lesões em enxerto de veia de safena e prognóstico ruim para uma reoperação de revascularização miocárdica.

B. Pacientes com Angina Instável e/ou Infarto Agudo do Miocárdio sem supra de ST, na ausência de características de alto risco e com lesões coronarianas simples. A angioplastia com a estratégia invasiva precoce ou estratégia conservadora pode ser realizada.

Classe de Evidência: IIb

A. Pacientes com Angina Instável e/ou Infarto Agudo do Miocárdio sem supra de ST, na ausência de características de alto risco, em tratamento medicamentoso otimizado, com lesão significativa em um vaso ou múltiplos vasos com reduzidas chances de sucesso de dilatação da artéria.

- B.** Pacientes com Angina Instável e/ou Infarto Agudo do Miocárdio sem supra de ST, em tratamento medicamentoso otimizado, que apresentam dois ou três vasos com lesões significativas e doença proximal de artéria descendente anterior e diabéticos ou com disfunção ventricular.

Classe de Evidência: III

- A.** Pacientes com Angina Instável e/ou Infarto Agudo do Miocárdio sem supra de ST, na ausência de características de alto risco, com lesão em um vaso ou múltiplos vasos, sem tratamento medicamentoso otimizado e um ou mais dos critérios que se seguem abaixo:
- Pequena área de isquemia miocárdica.
 - Todas as lesões ou a lesão culpada com uma probabilidade baixa de sucesso.
 - Procedimento com alto risco de morbidade ou mortalidade.
 - Doença de tronco e elegível para cirurgia cardíaca.
 - Doença com menos de 50% estenose.

Referências Bibliográficas

1. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978; 1:263.
2. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent reocclusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316:701-6.
3. Palmaz JC, Sibbitt RR, Reuter SR, Tio FO, Rice WJ. Expandable intraluminal graft: a preliminary study: work in progress. *Radiology* 1985;156:73-7.
4. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, 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.
5. STRESS - Stent versus balloon PTCA for de novo lesions Fischman DL, et al. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
6. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al, for the Benestent Study Group. A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994.
7. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C, et al, for the Benestent Study Group. Randomized comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998; 352:673-81.
8. Miller WL, Garratt KN, Burritt MF, Reeder GS, Jaffe AS. Timing Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. [published erratum appears in *N Engl J Med* 1997 Jan 9;336(2):147].
9. Cantor WJ, Newby LK, Christenson RH, et al. Prognostic significance Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet* 1993;341:573-80.
10. Hunt AC, Chow SL, Shiu MF, Chilton DC, Cummins B, Rodriguez A, Bouillon F, Perez-Balino N, et al. Argentine randomized trial of percutaneous transluminal coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery in multivessel disease (ERACI): in-hospital results and 1-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1060-7.

11. Srinivas VS, Brooks MM, Detre KM, et al. Contemporary percutaneous coronary intervention versus balloon angioplasty for multivessel coronary artery disease: a comparison of the National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry and the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) study. *Circulation* 2002;106:1627-33.
12. Weintraub WS, Boccuzzi SJ, Klein JL, et al. Lack of effect of Detre KM, Guo P, Holubkov R, et al. Coronary revascularization in diabetic patients: a comparison of the randomized and observational components of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1999;99: 633-40.
13. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Crea F, Chiariello L, Gioffre PA. A comparison of coronary-artery stenting with angioplasty for isolated stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med* 1997;336:817-22.
14. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1146-310.
15. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA, et al. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1600-5.
16. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, et al. Comparison of coronaryartery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001;344:1117-24.
17. Legrand VM, Serruys PW, Unger F, et al. Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *Circulation* 2004;109:1114-20.
18. Malenka DJ, Leavitt BJ, Hearne MJ, Robb JF, Baribeau YR, Ryan TJ, Helm RE, Kellett MA, Dauerman HL, Dacey LJ, Silver MT, VerLee PN, Weldner PW, Hettelman BD, Olmstead EM, Piper WD, O'Connor GT; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Comparing long-term survival of patients with multivessel coronary disease after CABG or PCI: analysis of BARI-like patients in northern New England. *Circulation*. 2005 Aug 30;112(9 Suppl):I371-6.
19. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia and risk factors for adverse outcomes with bypass: a multicenter, randomized trial. Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study #385, the Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME). *J Am Coll Cardiol* 2001;38:143-9.

20. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1743-51.
21. Abizaid A, Costa MA, Centemero M, et al. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial. *Circulation* 2001;104:533-8.
22. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary arterybypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration [published erratum appears in *Lancet* 1994 Nov 19;344(8934):1446]. *Lancet* 1994;344:563-70.
23. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IMF, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; 103:192-5.
24. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001; 104:2007-11.
25. Sousa JE, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Maldonado G, et al. Late (three-year) follow-up from the First-in-Man (FIM) experience after implantation of sirolimus-eluting stents. Presented at the American Heart Association 75th Annual Scientific Session, September 17-20, 2002, Chicago.
26. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Kuntz RE, Fitzgerald P for the SIRIUS Investigators. SIRIUS: A US multicenter, randomized, double-blind study of the sirolimus-eluting stent in de novo native coronary lesions. Presented at the Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Scientific Session, September 24-28, 2002, Washington, DC.
27. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, 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; 107:38-42.
28. Colombo A. TAXUS II Trial. Presented at the Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Scientific Session, September 24-28, 2002, Washington, DC.
29. 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;362:1093-9.

30. 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;43:1110-5.
31. Smith SC Jr., Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines)--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2215-39.
32. Smith SC 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). *J Am Coll Cardiol* 2006; Circulation and Catheterization and Cardiovascular Interventions, Jan, 03.
33. Sigmund S, Albestsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Stone GW, et al. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, published March 15, 2005.

Angioplastia Coronariana com Stents Recobertos por Drogas

REVISÃO: em 12 meses.

- Coordenação da Unidade: Dra. Claudia Cantanheda
- Superintendência Médica: Dr. Eduardo Assis.
- Gerência Médica: Dra. Valéria Azevedo.

GRUPO DE ESTUDOS:

- Responsável Técnico: Dr. Vitor André Romão

ESPECIALIDADES ENVOLVIDAS: Cardiologia Clínica e Cardiologia Intervencionista.

CIDS ENVOLVIDOS: I20 ATÉ I 25

QUESTÃO CLÍNICA OU MÉRITO: Objetivo: Rever as evidências disponíveis sobre a eficácia e custo-efetividade do uso de stents revestidos com drogas, visando controlar a reestenose dos vasos em procedimentos de angioplastia coronariana percutânea , com ênfase na comparação de resultados.

O outro objetivo desta avaliação é revisar as evidências comparativas entre os modelos de stents (Siro-limos, Paclitaxel e Zotarolimus), buscando determinar se há vantagem de um modelo sobre o outro, nos casos em geral (on label) ou em situações específicas (off label).

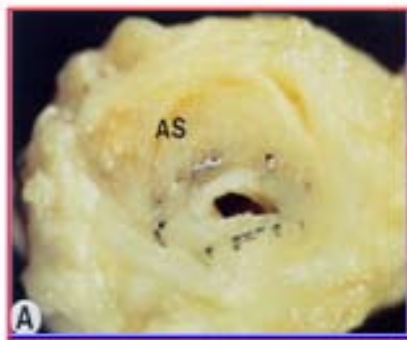
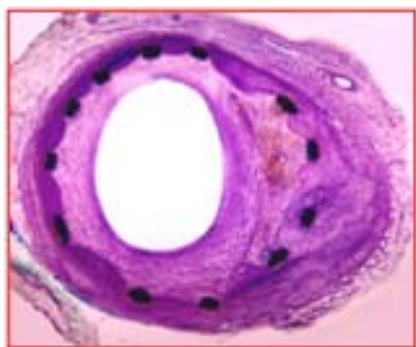
ENFOQUE: Tratamento

Introdução

A doença arterial coronária ainda representa a maior causa de mortalidade no mundo industrializado, mesmo com os avanços nos campos do diagnóstico e no manuseio terapêutico dessa enfermidade. Os stents coronarianos representam o maior avanço da cardiologia intervencionista desde a sua introdução em 1986, por Sigwart et. Entretanto, os excelentes resultados iniciais e a boa evolução clínica, a médio prazo, ficaram obscurecidos pela reestenose coronária. Fenômeno de características multifatoriais, que acomete 30 a 50% dos pacientes levando a novos eventos isquêmicos e a necessidade de novas intervenções.

A reestenose coronária pode ser definida como um estreitamento ou oclusão da artéria, que ocorre nos primeiros seis meses após a angioplastia com implante de stent. Esse estreitamento é um fenômeno multifatorial, resultado de uma cicatrização excessiva do endotélio após o trauma com a implantação do stent. O principal mecanismo fisiopatológico desse tecido cicatricial excessivo é a chamada hiperplasia neo-intimal.

Mecanismo da Reestenose Coronariana (Hiperplasia Intimal)



(Carter AJ, Bailey LR, Llanos G et al. Stent based sirolimus delivery reduces neointimal proliferation in a porcine coronary models of restenosis.

J Am Coll Cardiol, 2000;35:13A)

A reestenose pode ser avaliada sob dois aspectos: angiográfico e clínico.

Do ponto de vista angiográfico, a reestenose pode ser definida como a presença de obstrução coronária angiográfica maior que 50% no local do stent e, quanto ao aspecto clínico, refere-se à recorrência de sintomas de isquemia miocárdica.

Diversas técnicas foram utilizadas na tentativa da prevenção da reestenose, como: crioterapia e braquiterapia, que não conseguiram alcançar resultados satisfatórios. Estudou-se então, como alternativa, a utilização de stent revestido com fármaco de ação antiproliferativa.

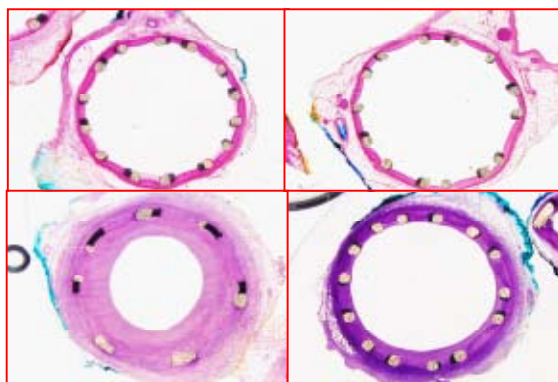
Os principais fármacos estudados e testados em pacientes são a rapamicina (sirolimus) e o taxol (paclitaxel). O primeiro estudo com o implante de stent revestido com rapamicina (sirolimus) realizado por Souza et al em 2001 – FIM Trial demonstrou que a reestenose poderia ter uma redução muito significativa, sendo o implante de stent recoberto com droga viável e seguro.



Evidence-based Medicine - Guidelines To Drug-eluting eluting Stent Use. Fellows Course 2006

Gregg W. Stone, MD. <http://www.tctmd.com/csportal/appmanager/tctmd/main>

Angioplastia com stent convencional e com stent com Rapamicina (Efeito da inibição da hiperplasia intimal pela rapamicina)



Grupo Controle 3 dias e 30 dias

Grupo Rapamicina 3 dias e 30 dias

(Carter AJ, Bailey LR, Llanos G et al. Stent based sirolimus delivery reduces neointimal proliferation in a porcine coronary models of restenosis.

J Am Coll Cardiol, 2000;35:13A)

O follow-up de quatro anos do estudo FIM confirmou os resultados surpreendentes iniciais quanto à sua eficácia, segurança e melhoria dos resultados clínicos e angiográficos em relação ao stent convencional.

O primeiro estudo randomizado, duplo cego, com implante de stent revestido com taxol (paclitaxel) foi realizado por três centros na Alemanha – TAXUS I, que também apresentou resultados de 0% de reestenose nos primeiros seis meses de acompanhamento comparado com o stent convencional.



Evidence-based Medicine - Guidelines To Drug-eluting eluting Stent Use. Fellows Course 2006. Gregg W. Stone, MD

<http://www.tctmd.com/csportal/appmanager/tctmd/main>

O sirolimus (CHPHER®) e o paclitaxel (TAXUS®) têm sido os stents mais estudados, com resultados mais confiáveis e os únicos indicados para o uso pelos guidelines. Outras drogas foram testadas e abandonadas por causa de resultados sem eficácia, como: dexametasona, estradiol, batimastat e actinmiosina-D. Outros agentes, com tecnologia mais nova, estão sendo testados: zotarolimus, everolimus, tacrolimus, biolimus e pimecrolimus, tendo como diferencial o fato de serem substâncias análogas, produzidas, especificamente, para recobrir os stents.

Hoje, definitivamente o stent recoberto por droga tem a sua importância comprovada quanto à sua eficácia imediata e a longo prazo, quanto a sua segurança, especialmente em determinados subgrupos de pacientes, como, por exemplo, os pacientes com diabetes mellitus, que apresentam os melhores resultados de sobrevida livre de reestenose e novas revascularizações. Entretanto, ainda temos um custo bastante elevado para o seu uso em qualquer paciente coronariano, reservando a sua indicação para aqueles pacientes com real comprovação de benefício.

Metodologia

1. Bases de dados pesquisadas: Medline, Pubmed, Scielo, Cochrane Library, Centro Cochrane do Brasil, National Guideline Clearinghouse, Revistas eletrônicas (TCTmd, Circulation, Heart, The New England Journal of Medicine, American College of Cardiology- Cardiosource, NICE, The American Journal of Managed care, European Society of Cardiology, Clinical Trial Results Home Page, Elsevier, The Journal of Invasive Cardiology, Cardio News serviço brasileiro de informação médica, Arquivos Brasileiros de Cardiologia).
2. Descritores utilizados: Coronary artery stents, balloon angioplasty, drug-eluting stents, stents recobertos com drogas, rapamicina, paclitaxel, zotarolimus, everolimus, restenosis, in stent restenosis, diabetes mellitus, cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents, economic impact of drug-eluting stents.
3. Desenhos dos estudos procurados: Randomizados, Metanálise e revisão sistemática como homogeneidade de ensaios clínicos controlados.
4. População Incluída e excluída: Pacientes com angina estável, instável, e infarto agudo do miocárdio, com lesão uni e biarterial de "novo" menor que 100% e oclusões totais crônicas, em tronco de coronária esquerda não protegido, multiarteriais, enxertos de safena, bifurcação, reestenose intra-stent de diâmetro entre 2,25-4,0mm e extensão de 10mm-46mm, diabetes mellitus e a maioria dos estudos sem o follow up adequado para os pacientes com lesões coronarianas complexas.
5. Período pesquisado: 2001 a 2008.
6. Resultados (referências selecionadas por tipo): 3 Metanálise, 28 Randomizados, 5 Coorte, 3 Guideline, 4 Artigo de Revisão, 1 Boletim, 2 Transversal, 3 Série de casos.

Revisão da Bibliografia

A busca bibliográfica contemplou publicações dos anos de 2001 a 2006, buscando estudos que comparassem as estratégias de angioplastia com stent convencional versus angioplastia com stent recoberto por droga. Avaliando os principais desfechos como: eficácia, segurança, mortalidade, infarto agudo do miocárdio, reestenose e custos.

1) Estudos Randomizados comparando Intervenção Coronária Percutânea com Stents não farmacológicos versus Stents farmacológicos - Rapamicina.

A. Rapamicina (Cypher®) Clinical Trials.

A.1. Segurança e Durabilidade - Trials FIM (2001), RAVEL(2002), SIRIUS(2003), E-SIRIUS(2003) e C-SIRIUS(2004).

Esses quatros estudos randomizados, com um follow-up de quatro anos, com 935 pacientes avaliados, compararam a segurança e durabilidade do stent convencional versus o stent recoberto por rapamicina, analisando os seguintes desfechos: mortalidade, infarto agudo do miocárdio, trombose, revascularização da lesão alvo, perda de lúmen tardia, sobrevida livre do retorno da doença no vaso tratado, sobrevida livre de revascularização da lesão do vaso tratado e eventos cardiovasculares maiores.

Não houve diferença entre os dois grupos quanto à mortalidade, infarto agudo do miocárdio e evento cardiovascular maior (acidente vascular cerebral, hemorragia etc), no resultado imediato e após quatro anos de seguimento.

Nos desfechos de reestenose, perda do lúmen tardia, houve a grande diferença a favor do grupo do stent com rapamicina que apresentou apenas 7.9% de reestenose contra 23.8% no grupo com stent convencional ($p < 0.0001$) e com uma perda de lúmen tardia variando de 0.12mm a 0.24mm no grupo com stent recoberto e de 1.0mm a 1.02mm no grupo com stent convencional.

O evento de trombose foi pouco maior no grupo com stent recoberto com 1.0% de casos contra 0.8% no grupo com stent convencional, o que demonstra uma diferença não significativa. A sobrevida livre do retorno da lesão no vaso tratado e de revascularização foi maior no grupo com stent recoberto, variando entre 80.8% a 91.7% nos quatro anos de seguimento.

O stent recoberto com rapamicina demonstrou resultados satisfatórios quanto a sua segurança, não apresentando risco maior de trombose aguda ou tardia. A sua durabilidade, manifestada pela manutenção dos bons resultados imediatos e durante os quatro anos de follow-up, também se mostrou satisfatória. Por fim, evidenciou benefícios em todos os subgrupos analisados, inclusive diabetes insulino e não insulino dependente, e em todos os tipos de lesões com diâmetros e extensões variadas.

A.2. Eficácia em Casos Complexos como: Diabetes, Vasos pequenos, Lesões longas e Reestenose Intra-Stent - Trials DECODE (2005-TCT), DIABETES (2005), SES-SMART (2004), SIRIUS (2003), C-SIRIUS (2004), E-SIRIUS (2003), ISAR-DESIRE (2005) e ACC/AHA/SCAI (2005) - Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention.

Os estudos randomizados DECODE e DIABETES foram os primeiros a incluir somente pacientes com diabetes e compararam o stents recoberto com rapamicina versus stent convencional. Estes estudos confirmaram os resultados já observados nas análises de subgrupos, nos quais o grupo dos diabéticos parece ser um dos que mais se beneficiam com o uso dos stents farmacológicos, inclusive os insulino-dependentes, que inicialmente pareciam não ter benefício.

DECODE trial randomizou 200 pacientes com diabetes e com lesões multiarteriais, com desfecho primário de perda de lúmen tardia, após seis meses. O stent recoberto apresentou uma perda de lúmen tardia de apenas 0.23mm, enquanto o stent convencional de 1.10mm ($p<0.001$).

DIABETES comparou stent com rapamicina (80 pacientes; 111 lesões) com stent convencional (80 pacientes; 110 lesões). O desfecho primário foi a análise da perda tardia intra-segmento, em 9 meses, que foi reduzida no grupo do sirolimus-rapamicina ($0,06\pm 0,4$ mm vs $0,47\pm 0,5$). Sirolimus-rapamicina também reduziu a reestenose angiográfica intra-stent (3,9 vs 31,7%; $p<0,001$) e intra-segmento (7,8 vs 33,7%; $p<0,001$).

Lesões em vasos de fino calibre (até 2,25 mm) correspondem a 40-50% de todas as estenoses coronarianas. O estudo SES-SMART recrutou 257 pacientes com angina estável ou sinais de isquemia, com lesão única em artéria nativa com <2.75 mm de diâmetro. Os desfechos primários analisados foram reestenose angiográfica, mortalidade, infarto agudo do miocárdio e revascularização da lesão alvo. A frequência de reestenose no grupo do stent convencional foi de 60% versus 12% no grupo do stent recoberto ($p<0.001$) e a necessidade de revascularização da lesão alvo foi de 21.1% com stent convencional e 7% com stent recoberto ($p<0.002$).

Lesões longas apresentam índice de reestenose alta, pois a reestenose está intimamente ligada ao comprimento do stent. Nos estudos SIRIUS, C-SIRIUS e -SIRIUS, foram incluídos, na randomização, 1510 pacientes com lesões obstrutivas com extensão entre 15 a 32mm. A reestenose variou entre 2 e 3.9% no grupo do stent com rapamicina e entre 20.9 até 52% com stent convencional ($p<0.0001$).

O tratamento para reestenose intra-stent com stents farmacológicos parece ser o mais eficaz quando comparado com o stent convencional e com a angioplastia com balão. É também o mais eficaz quando comparado com a braquiterapia. O guideline ACC/AHA/SCAI 2005 recomenda com classe de evidência IIa a utilização do stent recoberto com droga no tratamento para reestenose intrastent, se a anatomia for favorável, com nível de evidência B.

2) Estudos Randomizados comparando Intervenção Coronária Percutânea com Stents não Farmacológicos versus Stents Farmacológicos - Paclitaxel.

B. Paclitaxel (Taxus®) – Clinical Trials

B.1. Segurança, Durabilidade e Eficácia em sub-grupos – Taxus Trials I (2003), Taxus II (2003), Taxus IV (2004), Taxus V (2005), Taxus VI (2005).

Esses quatro estudos recrutaram 3445 pacientes com quadro clínico de angina estável e/ou comprovação de isquemia miocárdica, que apresentaram lesões de diâmetro entre 2.25 até 4.0mm e extensão $\leq$ 46mm, comparando a angioplastia com stent convencional (grupo controle = 1727 pacientes) versus angioplastia com stent recoberto com paclitaxel (1718 pacientes).

As características clínicas e angiográficas não apresentaram diferença significativa, com uma prevalência de 23 a 24% de diabetes, de 67 a 68.3% de lesões complexas, de 33.7% a 34.1% de vasos menores que 2.5mm e 14.6 a 15.4% de lesões com extensão maior que 26mm.

O follow-up foi realizado aos 6, 9, 12, 24 e 36 meses. Os resultados nos pacientes com implante de apenas um stent, não demonstraram nenhuma diferença quanto à mortalidade cardiovascular ($p=0.81$) e quanto à incidência de infarto agudo do miocárdio.

Na análise de três anos livre de revascularização do vaso alvo, o grupo com stent recoberto por paclitaxel apresentou uma sobrevida livre de revascularização de 90.6% versus 80.1% do grupo com stent convencional ($p<0.0001$). A reestenose coronariana foi de apenas 9.7% no grupo com stent recoberto e de 23.4% no grupo controle ($p<0.0001$).

Esses resultados também foram semelhantes no grupo de pacientes que implantaram múltiplos stents, com a reestenose coronariana de 20.8% no grupo com stent recoberto e de 52.7% no grupo controle ($p<0.0001$).

O stent recoberto com paclitaxel demonstrou resultados satisfatórios quanto a sua segurança, não apresentando risco maior de trombose aguda ou tardia. A sua durabilidade, manifestada pela manutenção dos bons resultados imediatos e durante os três anos de follow-up, também se mostrou satisfatória. Por fim, evidenciou benefícios em todos os subgrupos analisados, inclusive diabetes insulino e não insulino dependente, e em todos os tipos de lesões com diâmetros e extensões variadas.

3) Estudos Randomizados comparando Intervenção Coronária Percutânea com Stents farmacológicos versus Stents Não farmacológicos nas Diversas situações clínicas e angiográficas (off label).

Avaliação das evidências sobre os stents coronarianos recobertos por drogas: Atualização em 2008 - Unimed-RS, Canoas

Responsáveis Técnicos Avaliação - Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidência da Unimed Federação-RS: Dr. Jonathas Stifft, Dra. Carisi A Polanczyk, Dr. Alexandre Pagnoncelli, Dr. Fernando Herz Wolff, Dr. Luis Eduardo P Rohde, Dra. Mariana V. Furtado, Dra. Michelle Lavinsky.

COMPARAÇÃO ENTRE USO DA BULA (ON-LABEL) VERSUS FORA DA BULA (OFF-LABEL)

Alguns estudos observacionais registraram um aumento de mortalidade e eventos cardíacos com uso de stents recobertos, que em sub-análises mostrou estar relacionado com uso não previsto na bula para cada DES, conforme recomendação das agências reguladoras (FDA, Comunidade Européia, etc).

Uso “on-label”:

- Cypher sirolimus-eluting stent (Cordis): lesões de artérias nativas, sem intervenção prévia, com 30 mm ou menos de extensão, em vasos com diâmetro de 2.5 a 3.5 mm.
- Taxus paclitaxel-eluting stent (Boston Scientific): lesões de artérias nativas, sem intervenção prévia, com 28 mm ou menos de extensão, em vasos com diâmetro de 2.5 a 3.75 mm.

Uso “off-label”

- Inclui todas outras situações de implante de DES, não existindo um consenso entre as diferentes indicações. A maioria dos autores concorda que se trata de indicação *off-label* tratamento de:
 - reestenoses,
 - lesão no enxerto de ponte (safena ou arterial),
 - lesões > 30-35 mm, necessidade de sobreposição de stents
 - diâmetro do vaso <2.5 ou > 3.75 mm,
 - lesão no tronco da artéria coronária esquerda não protegido,
 - lesões com oclusão total da coronária.

É importante frisar que infarto agudo do miocárdio e diabete melito não foram incluídos nesta classificação.

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.

Beohar e colaboradores publicaram um estudo observacional, prospectivo, multicêntrico que comparou indicações-padrão (artérias nativas, lesão “de novo”, com diâmetro e comprimento dentro dos padrões recomendados pelos FDA em pacientes estáveis) comparadas com indicações off-label (reestenose, lesão em enxertos, lesões longas e em vasos com diâmetros fora das recomendações padronizadas) e com as indicações não-testadas no momento do implante (ou seja, lesões de tronco da coronária esquerda, lesão ostial, lesões em bifurcações ou oclusões totais).

- Desfecho primário de efetividade: incidência de revascularização do vaso-alvo, incluindo angioplastia ou cirurgia.
- Desfecho primário de segurança: composto de morte, infarto do miocárdio ou trombose intra-stent nos períodos hospitalar, até 30 dias e em um ano de seguimento.
- Dos 5541 pacientes incluídos, 2588 (47%) receberam os stents farmacológicos em indicações off-label ou não-testadas e os demais 2953 pacientes (53%) preenchiam critérios de indicação padronizada.
- No período intra-hospitalar, os desfechos combinados de morte, infarto do miocárdio e trombose intra-stent ocorreram em taxa duas vezes maior entre os pacientes submetidos ao implante de stent farmacológico coronariano com indicações off-label ou não-testada, quando comparado àqueles que se submeteram ao mesmo tratamento sob indicação on-label.
- Até 30 dias, as diferenças foram ainda maiores com relação ao desfecho combinado de morte, infarto do miocárdio e trombose, indicando risco estatisticamente maior destes eventos entre os pacientes com indicações off-label ou não-testada em relação às indicações on-label. As diferenças neste período de até 30 dias, ocorreram tanto quanto aos desfechos combinados quanto a cada um deles considerado isoladamente.
- Os autores consideram que, ainda que haja risco maior de desfechos graves entre as indicações off-label e não-testadas no curto prazo (até 30 dias) e de maior mortalidade em um ano, em relação às indicações padrão, a ocorrência absoluta destes eventos foi baixa após o implante de stents farmacológicos em vários centros dos Estados Unidos.

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

Em 2007, Win e colaboradores publicaram dados de registros comparando dois grupos de pacientes que receberam DES de uso on-label e off-label, em relação à ocorrência de morte, infarto do miocárdio e necessidade de revascularização do vaso-alvo no período hospitalar e após um ano.

- Todos os episódios confirmados de trombose precoce, na fase hospitalar, ocorreram nos pacientes com indicação off label.
- O desfecho composto de mortalidade, infarto do miocárdio e necessidade de outra revascularização até um ano após o implante dos stents farmacológicos ocorreu em 309 pacientes do grupo off label (17,5%) e em 131 pacientes do grupo on label (8,9%), sendo esta diferença estatisticamente significativa. Quanto à mortalidade isoladamente, não houve diferença significativa entre os dois grupos em um ano.
- A incidência de trombose também foi maior em um ano no grupo off label em relação àquele on label (1,6% versus 0,9%, $P < 0,001$).
- Entre as indicações consideradas off label, o comprimento da lesão maior que 36 mm, uma FE <25% e lesões em enxertos implantados durante cirurgias de revascularização miocárdica mostraram ser preditores independentes de mortalidade, infarto e necessidade de nova revascularização, em um ano após o implante do DES sob estas indicações.

Desfechos	Off-Label	On-Label	OR (95% IC)*	P
Seguimento em 1 ano	N = 1770	N = 1474		
Morte, IAM, revascularização	309 (17,5)	131 (8,9)	2,16 (1,74 - 2,67)	<,001
Morte	54 (3,1)	31 (2,1)	1,36 (0,85 - 2,17)	0,10
IAM	194 (11)	78 (5,3)	2,20 (1,68 - 2,89)	<,001
Trombose Intra-Stent *	29 (1,6)	13 (0,9)	2,29 (1,02 - 5,16)	0,05

Limitações: assim como o estudo publicado por Beohar e col, trata-se de um estudo observacional. Os resultados não foram comparados com um grupo-controle em que se utilizassem os stents não-farmacológicos em situações anatômicas e clínicas semelhantes. Outra limitação foi o tempo de seguimento de 1 ano. Outros estudos mostraram taxas de trombozes intra-stent significativa menores após 1 ano de seguimento.

Marroquin OC, Selzer F, Mulukutla SR, et al. A Comparison of Bare-metal and Drug-Eluting Stents for Off-Label Indications. N Engl J Med 2008;358: 342-352.

Em 2008, Marroquin e colaboradores analisaram uma coorte (NHLBI Registry) com o objetivo principal de comparar a segurança e a eficácia do uso dos DES aos stents convencionais nas indicações "off-label". O recrutamento ocorreu em intervalos de tempo pré-determinados entre 1997 a 2007. Os dados avaliados neste estudo foram características demográficas e clínicas, mortalidade, infarto agudo miocárdio, necessidade de revascularização miocárdica durante hospitalização e em seguimento de 18 meses. A população total do estudo foi de 6551 pacientes. O uso dos stents em cada paciente foi classificado como padrão ou off-label.

- 2110 dos 3858 (54,7%) pacientes que receberam stent convencional foram off-label.
- 1312 dos 2693 (48,7%) pacientes que receberam DES foram tratados off-label.
- Pacientes tratados com DES tinham lesões mais longas (19.6 mm vs 13.6 mm), uma maior proporção de lesões do tipo C (37,1% vs. 22,5%, $P < 0.001$).
- 1 ano após a intervenção 71,7% dos pacientes do grupo tratado com DES vs 5,9% dos pacientes do grupo com stent convencional permaneciam com uso terapia anti-plaquetária dupla.

Em todos pacientes (independentemente de uso de DES ou stent convencional):

- Mortalidade em 1 ano: 2,7% (grupo on-label) vs. 5,3% (grupo off-label), $P < 0,001$.
- IAM em 1 ano: 3,8% (grupo on-label) vs. 5,3% (grupo off-label), $P = 0,002$.
- Morte ou IAM: 5,2% (grupo on-label) vs. 10% (grupo off-label), $P < 0,001$

Apenas entre os pacientes do grupo off-label:

- Mortalidade em 1 ano: 3,7% (DES) vs. 6,4% (stent convencional), $P < 0,001$.
- IAM em 1 ano: 4,4% (DES) vs. 5,6% (stent convencional), $P = 0,06$.
- Morte ou IAM: 7,5% (DES) vs. 11,6% (stent convencional), $P < 0,001$
- Necessidade de revascularização do vaso-alvo: Grupo on-label → 13,4% nos pacientes que foram tratados com stent convencional vs 7,7% nos pacientes que foram tratados com DES, $P < 0.001$. Grupo off-label → 17,5% nos pacientes que foram tratados com stent convencional vs 12,7% nos pacientes que foram tratados com DES, $P < 0.001$.
- Após ajuste para idade, sexo, fármacos em uso no momento da alta hospitalar, circunstâncias do procedimento (emergência, urgência ou eletivo), história previa de revascularização, insuficiência

renal crônica, diabetes e número de vasos envolvidos, o uso de DES off-label resultou em uma incidência menor de IAM em 1 ano (OR, 0,71; 95% IC 0,50 ao 1,00). Porém, não houve diferença estatisticamente significativa na mortalidade ou no desfecho composto mortalidade e IAM.

- Conclusão: Esta coorte demonstrou que indicações off-label se associam em geral com piores desfechos quando comparadas com indicações on-label; entretanto, entre os pacientes com indicação off-label, aqueles que recebem DES apresentam desfechos clínicos melhores do que aqueles que recebem stents convencionais. Importante salientar que o uso de antiagregantes plaquetários é muito maior no grupo que recebe DES e precisa ser estendido por tempo mais prolongado.

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;51:607-14.

No mesmo ano, Applegate e colaboradores publicaram dados de registros com tempo de seguimento médio de 2 anos, incluindo: grupo stent convencional: 1.135 pacientes e grupo DES: 1242 pacientes.

- 530 pacientes (22%) preencheram os critérios para uso on-label de stents (281 grupo stents metálicos e 249 grupo stents eluídos em drogas).
- 1847 (78%) pacientes formaram o grupo que fez uso off-label para uso de stents (854 stents metálicos e 993 stents eluídos em drogas).
- Revascularização órgão-alvo → foi significativamente menor no grupo DES comparado com stent convencional (OR 0,62; IC 95% 0,48 a 0,80).
- Mortalidade → Menor mortalidade no grupo DES (OR 0,62; IC 95% 0,48 a 0,80).
- Mortalidade ou IAM não-fatal → Menor taxas no grupo DES (OR 0,77; IC 95% 0,62 a 0,95).
- Não houve trombose intra-stent durante o período de follow-up (2 anos) para o grupo "on-label".
- Trombose Intra-Stent grupo "off-label" → semelhante incidência, com 16 trombozes intra-stent para stent convencional e 17 para DES (OR 0,91; IC 95% IC 0,46-1,80, p=0,93).
- Trombose muito-tardia (> 1 ano) ocorreu apenas nos pacientes do grupo "off-label" com DES (0,8%) sendo que apenas 3 dos 8 pacientes estavam usando clopidogrel.

COMPARAÇÃO ENTRE STENT RECOBERTO E CONVENCIONAL EM SITUAÇÕES FORA DA BULA (OFF-LABEL)

As informações referentes ao uso off-label dos DES provém de estudos observacionais e registros e, embora sejam consistentes, podem apresentar vieses não controlados. Ensaio clínico randomizado de pequeno porte e estudos observacionais mostraram melhora angiográfica em alguns destes subgrupos off-label, como lesões complexas (SCANDSTENT), lesões longas, reestenose intra-stent e oclusões totais. Por outro lado, outros não confirmaram os achados positivos em lesões com vasos fora do tamanho, sobreposição de stents no mesmo segmento arterial e em pontes de safena. Os resultados destes estudos sobre uso off-label estão detalhados abaixo.

Kelbæk H, Thuesen L, Helqvist S, Kløvgaard L, Jørgensen E, Aljabbari E, Kari Saunamäki, Krusell LR, Jensen G, Bøtker HE, Lassen JF, Andersen HR, Per Thayssen, Galløe PA, Weert A and SCANDSTENT Investigators - The Stenting Coronary Arteries in Non-stress/benestent Disease (SCANDSTENT) Trial. Journal of the American College of Cardiology, Volume 47, Issue 2, 17 January 2006, Pages 449-455.

Lesões complexas

Kelbæk, Thuesen e colaboradores são autores do ensaio clínico randomizado não-cegado que avaliou o uso de stents eluídos em drogas (Sirolimus) em pacientes com lesões coronarianas complexas sintomáticas (oclusão total, bifurcações, lesão ostial e anguladas).

- 322 pacientes foram incluídos no estudo.
- Desfecho Primário: Desfecho angiográfico → diferença no diâmetro luminal mínimo da lesão alvo no seguimento angiográfico (6 meses após o implante do stent).
- Desfechos Secundários Avaliados: Angiográficos → perda luminal tardia e taxa de reestenose. Clínico → número de eventos cardíacos maiores combinados (morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio e revascularização em vaso e lesão alvo).
- Conforme descrito nas Tabelas abaixo houve uma redução da estenose angiográfica com o DES (19,3% vs. 43,8%), que se traduziu em menos eventos de revascularização, sem diferença na mortalidade ou incidência de IAM.

Resultados Após 6 meses Follow-up (controle angiográfico)			
Grau Estenose (%)	DES	BMS	P
Antes Procedimento	75,9	77,4	0,53
Depois Procedimento	15,1	14,0	0,19
Após 6 meses	19,3	43,8	< 0,001

Resultados Após 7 meses Follow-up do Número Eventos Cardíacos Maiores (%)			
	DES N = 162	BMS N = 157	P
Morte	0,6	0,6	1,0
IAM	1,2	3,1	0,28
Revascularização	2,5	29,3	< 0,001
Trombose Intra- Stent	0,6	3,1	0,12

- Outros dois estudos foram publicados no mesmo ano com análise de subgrupo de pacientes do SCANDSTENT que tinham oclusão total do vaso [45] e lesão em bifurcações [46].
- A análise dos pacientes com oclusão total da coronária com mais de 15 mm de comprimento → 127 pacientes foram randomizados para receberem DES (Sirolimus) ou BMS após a recanalização ter sido bem sucedida. Cerca de 20 % dos pacientes tinha diabetes. Resultados após 6 meses mostraram que o stent com sirolimus obteve maior diâmetro final e menor taxa de reestenose (0% vs 38%) e revascularização (5% vs 35%) que o convencional.

O estudo SCANDSTENT mostrou que a implantação do Sirolimus (stent eluído em droga) em lesões coronárias complexas resultou em uma melhora angiográfica e menor taxa de revascularização em vaso e lesão alvo. Não houve diferença na taxa de trombose intra-stent. No entanto, o tempo de seguimento para avaliar este desfecho foi curto (6 a 7 meses).

TRONCO DE CORONÁRIA ESQUERDA NÃO PROTEGIDO

Erglis A, Narbute I, Kumsars I, Jegere S, Mintale I, Zakke I, Strazdins U, Saltups A A Randomized Comparison of Paclitaxel-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents for Treatment of Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis.. Journal of the American College of Cardiology, Volume 50, Issue 6, August 2007, Pages 491-7.

Erglis e colaboradores avaliaram uma população de pacientes com lesão no tronco da artéria coronária esquerda não protegido. Foi realizado ultra-som intravascular foi usado para guiar a implantação do stent após pré-tratamento com “cutting balloon”.

- 103 pacientes foram randomizados para receber um stent convencional , n = 50 ou um stent eluído em droga (paclitaxel) n = 53 .
- Resultados: reestenose binária foi encontrada em 11 (22%) pacientes com bare-metal stent e em 3 (6%) Paclitaxel-Eluting stents (p = 0,021). No mês 6, a taxa de sobrevida livre de eventos cardíacos maiores foi de 70 % BMS vs 87% nos pacientes com PES (p = 0,036). Não houve diferença estatisticamente significativa nos desfechos morte e IAM, 8 pacientes com BMS versus 1 paciente com DES foram revascularizados com nova angioplastia (p = 0,014).

The SYnergy between Percutaneous Coronary Intervention and Cardiac Surgery (SYNTAX) Study. In: European Society of Cardiology Congress – 2008; Munich. Anais. Munich, Germany: European Society of Cardiology Congress; 2008.

“SYNTAX é um estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado, envolvendo pacientes com doença aterosclerótica coronária triarterial e/ou envolvimento do tronco da coronária esquerda. Pacientes elegíveis para as duas modalidades de tratamento foram randomizados em razão 1:1 para CRM ou ICP com implante de stent Taxus® (n = 1.800). Aqueles não elegíveis para tratamento percutâneo foram incluídos em um registro prospectivo de revascularização cirúrgica (n = 1.077), enquanto os considerados de elevado risco para cirurgia foram incluídos em um registro de ICP (n = 198). A exclusão contemplou somente infarto do miocárdio, cirurgia e ICP prévia. O estudo, realizado em 62 centros europeus e 23 norte-americanos, reuniu 4.337 pacientes, 71% dos quais foram randomizados.

Trata-se de um grupo de perfil mais complexo já incluído em ensaios controlados intervencionistas, com doença arterial coronária em múltiplos vasos (73% com lesões em bifurcações e 34% com lesões em troncos da coronária esquerda), que logrou utilizar 4,3 stents/paciente com extensão total média de 86 mm de stents metálicos implantados na circulação coronária.

O objetivo primário do estudo foi avaliar a ocorrência de eventos combinados morte, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico (AVE) e necessidade de nova revascularização na população geral recrutada e entre os subgrupos de pacientes diabéticos (28%), com envolvimento do tronco da coronária esquerda (34%) e doença triarterial (66%)⁸. Novamente, ao final de um ano de seguimento clínico, a CRM e a ICP com a utilização de stents farmacológicos foram similares em relação à mortalidade e à ocorrência de infarto do miocárdio, com maior ocorrência de AVE naqueles submetidos a CRM.

No entanto, a esperada similaridade e o prolongamento da durabilidade do procedimento intervencionista em portadores de doença arterial múltipla não se confirmaram, com diferença favorável à CRM, com menor número de repetição de procedimentos de revascularização (5,9% vs. 13,7%; $p < 0,001$). Como nota adicional, as taxas de oclusão de enxertos ou stents foram similares, 3% em média”.

Resultados clínicos do estudo multicêntrico SYNTAX, ao final de um ano de seguimento clínico

Variável – 1 ano	Stent Taxus® (n = 903)	Cirurgia de revascularização (n = 897)	Valor de p
Mortalidade total	4,3%	3,5%	0,37
Infarto do miocárdio	4,8%	3,2%	0,11
Oclusão sintomática de enxertos ou trombose de stent	3,3%	3,4%	0,89
Acidente vascular encefálico	0,6%	2,2%	0,003
Novo procedimento de revascularização	13,7%	5,9%	< 0,0001
Composto primário	7,7%	7,6%	0,98
Composto primário em pacientes não-diabéticos e nova revascularização tardia	15,1%	11,8%	0,08
Diabéticos (n = 452)			
Óbito/IAM/AVE	10,1%	10,3%	0,96
Nova revascularização do miocárdio tardia	16,1%	3,9%	0,0025

AVE = acidente vascular encefálico; IAM = infarto agudo do miocárdio; n = número de pacientes.

LESÕES EM VASOS PEQUENOS

Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E, Indolfi C, Marzocchi A, Manari A, Angeloni G, Carosio G, Bonizzoni E, Colusso S, Repetto M, Merlini PA; SES-SMART Investigators. Sirolimus-eluting vs uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial. JAMA. 2004 Dec 8;292(22):2727-34.

Angioplastia de artérias coronárias pequenas é associado a maior taxa de reestenose, embora os estudos on-label avaliassem vasos com diâmetro mínimo de 2,75mm. Ardissino D e col. avaliaram pacientes com cardiopatia isquêmica que realizaram angioplastia com colocação de stents em lesões localizadas em seg-

mentos menores com vasos de diâmetro máximo de 2.75 mm. Foi um ECR multicêntrico realizado em 20 centros Italianos. N = 257 pacientes, grupo sirolimus (n = 129) vs stent não farmacológico (n = 128) .

- Resultados: diâmetro médio dos vasos tratados foi de 2,2 mm. Depois de 8 meses de segmento a taxa de reestenose foi de 53,1% (60/113) no grupo de pacientes que receberam stent não farmacológico e 9,8% (12/123) nos pacientes que receberam “sirolimus-eluting stent” (RR 0,18, IC 0,10-0,32; $p < 0,001$). Eventos cardíacos maiores foram menores no subgrupo de pacientes que recebeu o stent farmacológico, mas esta diferença ocorreu devido à redução da taxa de revascularização e não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de mortalidade global ou IAM.
- Observações dos revisores: tempo de seguimento pequeno para avaliar o desfecho de trombose intra-stent. O subgrupo de pacientes que recebeu o stent convencional tinha 39 pacientes com diabetes versus 25 pacientes do grupo do stent eluído em droga. Esta diferença na randomização pode ter contribuído para um viés de seleção, com $p = 0,06$.

REESTENOSE INTRA-STENT

Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, Schühlen H, Schmitt C, Dirschinger J, Schömig A; ISAR-DESIRE Study Investigators. 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 Jan 12;293(2):165-71.

Kastrati e colaboradores publicaram em 2005 um ensaio clínico randomizado aberto que avaliou 300 pacientes com reestenose intra-stent.

- Cada subgrupo recebeu paclitaxel (n = 100) ou sirolimus (n = 100) ou somente angioplastia com balão (n = 100). Todos os pacientes receberam 600 mg de clopidogrel antes de realizarem a angioplastia.
- O desfecho primário foi a taxa de reestenose angiográfica intra-stent (> 50% estenose) após 6 meses.
- A incidência de reestenose foi de 44,6% (41/92) no grupo da angioplastia com balão, 14,3% (13/91) no grupo stent com sirolimus e 21,7% (20/92) no grupo stent com paclitaxel.

INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

Indivíduos com infarto agudo do miocárdio com supra-desnível de ST foram na sua maioria também excluídos dos primeiros ensaios clínicos que avaliaram os DES. Deve ser considerada condição clínica peculiar, onde os riscos dos procedimentos e complicações relacionados não são os mesmos que aqueles em condições estáveis.

Laarman GJ, Suttorp MJ, Dirksen MT, et al. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. N Engl J Med 2006;355(11):1105-13.

Neste ensaio clínico, 619 pacientes com infarto agudo do miocárdio com supra-desnível de ST foram randomizados para DES com paclitaxel ou stent convencional. Observou-se tendência para menos eventos adversos graves no grupo que recebeu DES (8,8% vs. 12,8%; risco relativo ajustado - 0,63; IC 95%, 0,37 a 1,07; $P=0,09$), sem diferença na taxa de morte cardíaca ou infarto do miocárdio recorrente (5,5% vs. 7,2%, $P=0,40$), revascularização de lesão alvo (5,3% vs. 7,8%, $P=0,23$) e trombose de stent em um ano (1,0%). Neste estudo não houve controle angiográfico definido por protocolo.

Spaulding C, Henry P, Teiger E, et al. TYPHOON Investigators. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2006; 355 (11): 1093-104.

Ensaio clínico randomizados multicêntrico para avaliar DES com sirolimus versus não recoberto em angioplastia primária, com inclusão de 715 pacientes. Desfecho primário: Falha na revascularização do vaso alvo em 1 ano, incluído morte cardíaca, IAM recorrente ou revascularização de vaso alvo. Resultado: O desfecho primário foi inferior no grupo do DES (7,3% vs. 14,3%, $P=0,004$), sendo atribuída exclusivamente à redução de revascularização de vaso alvo (5,6% e 13,4%, $P<0,001$). Não houve diferença entre mortalidade entre os dois grupos, (2,3% vs. 2,2%, $P=1,00$), reinfarto (1,1% vs. 1,4%; $P=1,00$) ou trombose de stent (3,4% e 3,6%; $P=1,00$).

Comentário: Em um universo de 2019 pacientes identificados, menos que 1/3 foi arrolado. Os autores mencionam que o principal critério de exclusão foi uso de fibrinolítico, embora o número exato de pacientes excluídos por este motivo não tenha sido descrito.

Díaz de la Llera LS, Ballesteros S, Nevado J, ET al. Sirolimus-eluting stents compared with standard stents in the treatment of patients with primary angioplasty. Am Heart J. 2007;154(1):164.e1-6.

Ensaio clínico randomizado em 120 pacientes para comparar DES com sirolimus e stents não recobertos em pacientes submetidos a angioplastia primária. O desfecho combinado primário foi morte por causa cardíaca, infarto recorrente ou revascularização em lesão alvo em 365 dias. Resultados mostraram desfe-

cho primário em 6,7% no DES e 11% no grupo do stent recoberto (risco relativo 1,75; IC 95% de 0,47-6,57, $P = 0,40$). Não foi observada diferença entre taxa de morte (5% versus 3,6%; $P = 0,74$), re-infarto (1,7% versus 1,8%; $P = 0,94$), ou trombose de stent (3,4% versus 1,8%; $P = 0,62$) entre os grupos.

De Luca G, Stone GW, Suryapranata H, Laarman GJ, Menichelli M, Kaiser C, et al. Efficacy and safety of drugeluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: A meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2008 Apr 2.

No cenário emergencial do IAM com supradesnível do segmento ST, o implante de stents farmacológicos promove interesse na pesquisa dedicada, por se tratar do ápice da gravidade das apresentações clínicas da DAC. Onze estudos controlados analisaram a utilização dedicada dos stents farmacológicos em comparação àqueles não-farmacológicos e reuniram 3.605 pacientes.

Não ocorrem diferenças significativas no seguimento clínico de até dois anos em relação à mortalidade (4,1% versus 4,4%; $p = \text{NS}$), ao reinfarto (3,1% versus 3,4%; $p = \text{NS}$), assim como da ocorrência de trombose dos stents (1,6% versus 2,2%; $p = \text{NS}$), e proporcionando a esperada redução das taxas de revascularização da lesão-alvo (5,1% versus 12,6%; RR, 0,36; IC 95%, 0,28-0,47; $p < 0,001$)

Comentários: Em relação ao uso de DES no manejo agudo do infarto os dados não são consistentes. Os estudos apontam para um benefício menor ou inexistente em relação aos desfechos morte, IAM, reinfarto e mesmo revascularização em vaso alvo. Os estudos positivos foram aqueles com controle angiográfico. No estudo de Laarman et al, onde os resultados não foram significativos para revascularização em vaso alvo, não houve controle angiográfico em todos pacientes. Além disso, foram excluídos indivíduos mais graves, com sinais de choque cardiogênico, trombos e lesões complexas coronarianas. Desta forma, os resultados podem não ser extrapoláveis para o universo irrestrito de pacientes com IAM com supra de ST.

LESÕES EM PONTES DE SAFENA

Intervenções percutâneas em lesões em pontes de safena apresentam risco maior de complicações, trombose e reestenose. Taxas de reestenose podem alcançar 50% em 6 meses. Este tipo de lesão foi inicialmente excluído na maioria dos ensaios clínicos descritos acima, sendo considerada indicação off-label. Além disso, os DES disponíveis apresentam tamanho máximo de 3,5mm, enquanto muitas pontes apresentam maior calibre. Para esta condição clínica, pequenos ensaios clínicos randomizados testaram os efeitos dos DES.

William W. Chu MD, PhD, Seung-Woon Rha MD, PhD, Pramod K. Kuchulakanti , et al. Efficacy of Sirolimus-Eluting Stents Compared With Bare Metal Stents for Saphenous Vein Graft Intervention. Am J Cardiol 2006;97:34-37.

Estudo observacional onde 2 grupos de pacientes submetidos à intervenção em pontes de veia safena com DES (50) e stent convencional (64) foram comparados em relação aos desfechos hospitalares. No seguimento de 1 ano, a taxa de eventos clínicos foi semelhante entre pacientes que receberam DES e stent convencional.

Vermeersch P, Agostoni P, Verheye S, et al. Randomized double-blind comparison of sirolimus-eluting stent versus bare-metal stent implantation in diseased saphenous vein grafts: six-month angiographic, intravascular ultrasound, and clinical follow-up of the RRISC Trial. J Am Coll Cardiol. 2006;48(12):2423-31.

Neste ensaio clínico, com 75 pacientes e 96 lesões tratadas, o uso de DES reduziu a reestenose em 63% (11,3% vs. 30,6%; $p = 0,024$) em um período de 6 meses de acompanhamento angiográfico [41]. Revascularização de vaso alvo foi significativamente reduzida pelo uso de DES (5,3% vs. 21,6%; RR de 0,24; $p = 0,047$). Morte e IAM não foram estatisticamente diferentes entre os grupos.

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(3):261-7.

Neste estudo é relatado o acompanhamento “tardio” do RRISC trial [41]. Em acompanhamento médio de 32 meses, ocorreram 11 mortes com DES (29% [IC 95% de 17% a 45%]) versus nenhuma morte após uso de stent convencional (0% [IC 95% de 0% a 9%]). A taxa de infarto agudo do miocárdio e revascularização de vaso alvo não foram diferentes: 18% e 34% após DES, respectivamente, versus 5% e 38% após stent convencional, respectivamente ($p = 0,15$ e $p = 0,74$).

Comentário: Trata-se de uma indicação off-label, com menor número de indivíduos estudados até o momento. Os resultados muito desfavoráveis do acompanhamento tardio do estudo RRISC precisam ser esclarecidos antes da liberação para esta indicação clínica.

4) Registros com Intervenção Coronária Percutânea com Implante de Stents Farmacológicos versus Cirurgia de Revascularização do Miocárdio.

Drug-Eluting Stents vs. Coronary-Artery Bypass Grafting in Multivessel Coronary Disease. 2008.

Hannan, Edward L.; Wu, Chuntao; Walford, Gary; Culliford, Alfred T.; Gold, Jeffrey P.; Smith, Craig R.; Higgins, Robert S.D.; Carlson, Russell E.; Jones, Robert H. Volume 358(4), 24 January 2008, pp 331-341.

“O Registro de Procedimentos Cardiovasculares do Estado de Nova Iorque atualizaram sua pesquisa após o advento dos stents farmacológicos. Reuniram, em um período de pouco mais de um ano, 17.400 pacientes, sendo próximo de 10.000 submetidos ao implante destes dispositivos acompanhados por um período de 18 meses. Os resultados tardios demonstraram uma melhoria na elevação da sobrevida tardia dos pacientes submetidos a ICP com stents farmacológicos. Na análise da mortalidade, sem ajuste estatístico, a mortalidade entre os dois métodos de revascularização foi similar, seja para o tratamento com stents farmacológicos ou cirurgia em três vasos (93,4% versus 93,7%; $p = \text{NS}$) ou dois vasos coronários (95,0% versus 94,9%; $p = \text{NS}$). Com o ajuste estatístico, a diferença favorável à cirurgia novamente foi observada na sobrevida tardia, seja para dois vasos tratados (94,0% versus 92,7%; $p < 0,05$) ou três vasos coronários (96,0% versus 94,6%; $p < 0,05$ ”

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia – Intervenção Coronária Percutânea e Métodos Adjuntos Diagnósticos em Cardiologia Intervencionista (II Edição – 2008)

REGISTRO PREMIER

(Prospective Registry Evaluating Myocardial Infarction: Event e Recovery)

Prevalência, preditores e resultados da descontinuidade prematura da terapia com tienopiridínicos após colocação de stent com eluição de medicamento.

John A. Spertus et col. Circulation 2006

Prevalência, preditores e resultados da descontinuidade prematura da terapia com tienopiridínicos após colocação de stent com eluição de medicamento.

Objetivo: Avaliar o índice e as consequências da descontinuidade prematura da terapia com tienopiridínicos após a colocação de DES para infarto agudo do miocárdio.

Metodologia: Estudo prospectivo envolvendo 19 centros de estudos de pacientes com Infarto agudo para examinar a prevalência e preditores de descontinuidade de tienopiridínicos 30 dias após o tratamento de DES.

- Resultados:
 - Os preditores de descontinuidade prematura da terapia antiplaquetária:
 - idade avançada - não orientação de uso da medicação na alta hospitalar
 - menor escolaridade - reabilitação cardíaca
 - Casados - menor poder aquisitivo
- Mortalidade: 7,5% versus 0,7%, $p < 0,0001$, 95%, IC 1,3 a 60,6
- Hospitalização: 23% versus 14%, $p < 0,08$, 95%, IC 0,78 a 3,0

Conclusões: Cerca de 1 em cada 7 pacientes com infarto agudo do miocárdio que receberam DES não estava mais tomando tienopiridínicos aos 30 dias. A descontinuação prematura da terapia antiplaquetária está fortemente associada a aumento da MORTALIDADE.

Análise do Impacto Econômico

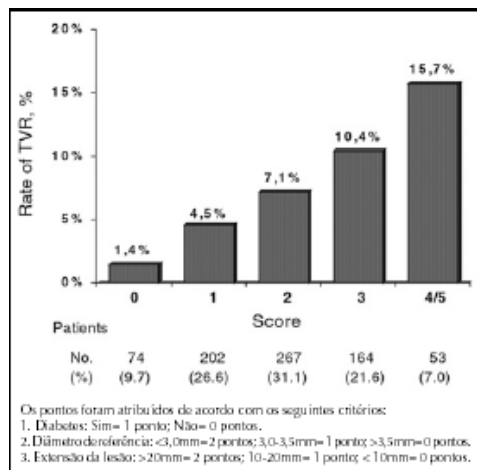
Os stents recobertos por drogas não diminuiram, até o momento, a mortalidade e o infarto agudo do miocárdio. Embora diminuam o fenômeno da reestenose, a sua utilização, em todos os pacientes, pode ser questionada pelo alto custo que representa para a realidade brasileira.

No mundo real, o uso dos stents recobertos por drogas é menos custo-efetivo do que na realidade dos estudos com pacientes selecionados. O estudo BASKET demonstrou custo-efetividade apenas nos pacientes com doença de 3 vasos, idade acima de 65 anos, mais de um segmento tratado, vasos de fino calibre e lesões acima de 20 mm.

Greenberg, D et al apresentam um modelo de análise de custo-efetividade que sugere que o uso dos stents recobertos por drogas são custo-efetivos, quando as taxas de revascularização do vaso-alvo com stents convencionais forem maiores que 11%.

Taxas de revascularização do vaso-alvo conforme um escore de pontos, com base na presença de diabetes mellitus, no diâmetro de referência e na extensão da lesão.

Taxas de revascularização do vaso-alvo conforme um escore de pontos, com base na presença de diabetes mellitus, no diâmetro de referência e na extensão da lesão.



(Quadros AS, et al. Stents Farmacológicos: Análise Crítica das Indicações e Resultados dos Estudos Internacionais.

Rev Bras Cardiol Invas 2004; 12(4): 203-211)

Numa meta-análise bayesiana com onze trabalhos randomizados comparando o stent recoberto por droga e o stent convencional, foi demonstrado que:

1. Não houve diminuição da mortalidade e do infarto agudo do miocárdio com uso do stent recoberto.
1. Houve diminuição das taxas de revascularização do vaso alvo (reestenose).
2. Houve um aumento de custo-efetividade estimado em \$27.540 QALY. Este índice demonstra qual é o valor necessário para se ganhar o benefício de uma vida salva, através desta tecnologia.

Cabe observar que todos os estudos de custo-efetividade são publicados por instituições de países desenvolvidos, onde a relação do custo do stent farmacológico/convencional é de cerca de 1,7/1 na Europa, de 3,2/1 nos Estados Unidos. No nosso país, os stents são comercializados com valores muito maiores, sendo esta relação de 5/1 a 6/1.

Finalmente, considerando todos esses aspectos de evidências científicas favoráveis e o custo-efetividade adaptado à realidade brasileira, os stents recobertos por drogas estão indicados apenas nos pacientes com alto risco de reestenose com uso do stent convencional.

IMPLICAÇÕES ECONÔMICAS NO SISTEMA DE SAÚDE

Análise do impacto do stent farmacológico no orçamento de saúde.

Fatores agregados a tecnologia do stent farmacológico:

1. Utilização da dupla proteção plaquetária em tempo prolongado
2. Uso maior do número de stents por paciente

Análise do impacto do stent farmacológico no orçamento de saúde

Os estudos de custo-efetividade são publicados por instituições de países desenvolvidos, onde a relação do custo do stent farmacológico/convencional é de cerca de 1,7/1 na Europa, de 3,2/1 nos Estados Unidos. No nosso país, os stents são comercializados com valores muito maiores, sendo esta relação de 5/1 a 6/1.

Considerando todos esses aspectos de evidências científicas favoráveis e o custo-efetividade adaptado à realidade brasileira, os stents recobertos por drogas estão indicados apenas nos pacientes com alto risco de reestenose com uso do SC.

Evidências de ensaios clínicos

1. Risco de reestenose nos pacientes com BMS: 20%*
2. Risco de reestenose nos pacientes com SF: 5% (risco relativo de 0,25)*

Registro Nacional

3. 10% das reestenoses tratadas por cirurgia. Neste caso, todos os pacientes submetidos a cateterismo prévio.
4. 90% das reestenoses tratadas com angioplastia e implante de stent (sempre farmacológico). Neste caso, 50% seriam submetidos a cateterismo prévio e 50% fariam CAT e PTCA no mesmo procedimento.

Evidências da Cooperativa Unimed.

4. Número médio de stents por procedimento: 1,73 (set/2005 a dez/2006)
5. O custo anual dos stents farmacológicos é de R\$ 14.236.000,00.
6. O custo incremental = (gasto no grupo de pacientes SF – gasto no grupo de pacientes SC) / (n° de eventos SC – n° de eventos SF) .

Cohen 2004 SIRIUS SF (sirolimus) x BMS 1058 pacientes	Revascularização da lesão alvo em 1 ano Custo incremental/RLA evitada: \$2.57
Kaiser 2005 BASKET SF (sirolimus e paclitaxel) x BMS 826 pacientes	Evento (morte cardíaca, IAM não fatal, RLA) em 6 meses Custo incremental/evento evitado: Total - 18.311 Paclitaxel - 16.694 Sirolimus - 19.264
CCOHTA 2005 Meta-análise de 11 ECRs SF (sirolimus e paclitaxel) x BMS 5090 pacientes Modelo baseado em análise de decisão	Revascularização da lesão alvo em 1 ano Custo incremental estimado/RLA evitada: paclitaxel - C\$26.000 a C\$29.000 sirolimus - C\$12.000 a C\$17.000 Impacto econômico: Apenas pacs de alto risco: C\$37,9 milhões Todos os pacs: C\$126,8 milhões
Unimed Rio 2007 SF x BMS 1010 pacientes	Revascularização da lesão alvo em 1 ano Custo incremental/RLA evitada: R\$ 80.356,00/ano

CONCLUSÃO: Baseado na variável escolhida de avaliação econômica (Custo incremental) concluímos que a tecnologia com Stent Farmacológico não é custo efetivo.

Ainda pagamos um valor elevado para desfechos intermediários atingidos e não para os desfechos primários (morte, reinfarto, ICC) que tem relevância clínica

Discussão

O surgimento da angioplastia coronariana com implante de stent recoberto por droga, stents farmacológicos, causou uma redução drástica da reestenose coronariana. A reestenose é uma complicação tardia do procedimento, sem impacto na mortalidade e no infarto agudo do miocárdio, porém implica em falha terapêutica, com forte impacto negativo sobre a evolução clínica, exigindo novas intervenções, consumo de recursos e, sobretudo, enorme frustração médico-paciente.

Com a publicação do estudo Ravel em 2002 que demonstrou um índice de reestenose de 0% na avaliação de seis meses e doze meses em pacientes selecionados, associado a um alto investimento de marketing na divulgação dos resultados, formou-se uma verdadeira onda de euforia no mundo todo, na busca de obter estes mesmos índices nos respectivos centros médicos.

Entretanto, nem todos os médicos compartilharam da euforia inicial. A Dra. Renu Virmani, médica do Instituto de Patologia das Forças Armadas – Washington - EUA, relata que a reestenose não acabou. A hiperplasia intimal, que acontece nos primeiros seis meses, foi retardada para acontecer mais tarde. Portanto, o paciente continuará a sofrer novas intervenções e apresentar, no mínimo, as mesmas implicações clínicas e econômicas que a reestenose com stent convencional causa.

A Dra. Renu Virmani relata várias outras dúvidas na relação da droga antiproliferativa e o endotélio. Na sua opinião, estas questões ainda não estão muito bem esclarecidas e necessitam de um tempo maior de testes em animais antes do seu uso em pessoas. Uma dessas questões é o fenômeno da endotelização incompleta do stent e a ocorrência de trombose tardia intra stent, evento grave, com alto índice de mortalidade. Essa questão é preocupante, pois nos reporta a diversas outras dúvidas à respeito do uso dos stents farmacológicos:

1. A droga antiproliferativa (rapamicina ou paclitaxel) pode levar a uma inibição local definitiva, sem mais ocorrência da endotelização do stent?
2. Qual é o tempo de utilização ideal do esquema de antiagregação plaquetária ao qual os pacientes devem ser submetidos, para não terem o risco de trombose tardia intra stent ?
3. Existe diferença do tempo de uso do esquema antiplaquetário entre os pacientes, de acordo com o tipo de lesão que foi abordada?
4. Existe segurança na suspensão do esquema antiplaquetário quanto a não ocorrência de trombose intra stent, caso o paciente precise de uma cirurgia eletiva?
5. Qual é o impacto econômico do uso dessas medicações por tempo indeterminado?

Hoje, encontramos apenas dois stents farmacológicos, sirolimus - Cypher® e paclitaxel - Taxus®, que apresentaram resultados mais próximos do mundo real, com a comprovação da segurança, efetividade e ma-

nutenção de baixo índice de reestenose. No entanto, para os subgrupos abaixo relacionados, ainda é necessário a realização de mais estudos, antes de considerar o uso do stent farmacológico como rotina:

1. Lesões de Bifurcação com a técnica de crushing no ramo secundário.
2. Lesões muito longas (full metal Jacket).
3. Lesão de tronco de coronária esquerda não protegido.
4. Lesões múltiplas, complexas e difusas.
5. Infarto agudo do miocárdio.
6. Lesão em enxerto de safena.

Parecer do Grupo Técnico de Estudo de Procedimentos de Alta Complexidade

A Unidade de Liberação da Alta Complexidade da Unimed-Rio recomenda os seguintes critérios para utilização dos stents recobertos por drogas. (sirolimus - CYPHER e paclitaxel - TAXUS):

1. Estenose proximal da artéria descendente anterior com diâmetro menor ou igual a 3,0 mm e extensão maior que 15 mm e menor que 35mm.
2. Estenose com coronária com diâmetro menor ou igual a 3,0 mm e extensão maior que 15 mm, que supre uma grande área do miocárdio, em pacientes diabéticos, ou renais crônicos em hemodiálise ou com contra-indicação ao tratamento cirúrgico (cirurgia de revascularização do miocárdio).
3. No tratamento da reestenose intra-stent.
4. No tratamento de lesões de óstio de, no máximo, duas grandes artérias coronarianas que suprem uma grande área do miocárdio.
5. (Ramo secundário com diâmetro <) Nos pacientes revascularizados por cirurgia cardíaca, com lesão na artéria mamária interna.

IAM sem Supra de ST

- Nos casos de IAM sem Supra de St que não apresentem oclusão total do vaso (artérias abertas), e nos quais a angioplastia coronariana será realizada após a estabilização clínica do quadro agudo. Seguindo os mesmos critérios descritos nos itens 1 e 2.

A Unidade de Liberação da Alta Complexidade da Unimed-Rio não recomenda os seguintes critérios para utilização dos stents recobertos por drogas. (sirolimus - CYPHER, paclitaxel - TAXUS e Zotarolimus - ENDEAVOUR)

1. Lesão de tronco de coronária esquerda não protegido (não há circulação colateral suprimindo as áreas irrigadas pela artéria descendente anterior):.
2. No tratamento de múltiplas lesões complexas (> 2 stents por artéria, lesões > 30-35 mm, necessidade de sobreposição de stents) em artéria com doença difusa e/ou doença distal.
3. Lesões em bifurcações de artérias que não suprem uma grande área de miocárdio. (Ramo secundário com diâmetro > 2,25 mm)

4. Lesão em enxerto de veia safena.
5. Nos quadros clínicos de síndrome coronariana aguda (infarto agudo do miocárdio com supra de ST).
6. Nas lesões com oclusão total crônica (mais de três meses de evolução) e sem comprovação de isquemia miocárdica nos testes não invasivos.
7. Nos pacientes com lesões nas três grandes artérias coronarianas (artérias Descendente Anterior, Coronária Direita e Circunflexa), com ou sem diabetes mellitus e sem contra-indicação para cirurgia de revascularização miocárdica.

Referências Bibliográficas

1. 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.
2. Beatt KJ, Serruys PW, Hugenholtz PG. Restenosis after coronary angioplasty: new standards for clinical studies. *Jam Coll Cardiol* 1990;15:491-8.
3. Serruys PW, Luijken HE, Beatt KJ, et al. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time-related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1,2,3, and 4 months. *Circulation* 1988;77:261-71.
4. Serruys PW, Kutryk MJB, Ong ATL. Coronary-Artery Stents. *N Engl J Med* 2006;354:483-95.
5. Serruys PW, Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G 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;331:489-95.
6. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-23.
7. Pache J, Dibra A, Mehilli J, Dirschinger J, Schomig A, Kastrati A. Drug-eluting stents compared with thin-strut bare stents for the reduction of restenosis: a prospective, randomized trial. *Eur Heart J* 2005;26:1262-8.
8. Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gomez-Hospital JA, Hernandez-Alfonso F, Antolin RH et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation* 2005;112:2175-83.
9. Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E, Indolfi C, Marzocchi A, Manari A et al. Sirolimus-eluting vs uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial. *JAMA* 2004;292:2727-34.
10. Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Bonetti PO, Osswald S, Linka A et al. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation baremetal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitats Trial (BASKET). *Lancet* 2005;366:921-9.
11. Leon M. Synthesizing the evidence-based medicine DES clinical data: what every practicing interventionalist should know. In: TCT 2005; October 16-21, Washington, DC.

12. Aoki J, Ong AT, Rodriguez-Granillo GA, McFadden EP, Mieghem CA, Valgimigli M et al. "Full metal jacket" (stented length $\geq$ 64 mm) using drug-eluting stents for de novo coronary artery lesions. *Am Heart J* 2005;150:994-9.
13. Serruys P, Ong A, Morice MC, Bernard DB, Colombo A, Macaya C et al. Arterial revascularisation therapies study part II – sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *Eurointerv* 2005;1:14756.
14. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J 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;293:165-71.
15. Hoye A, Mieghem C, Ong A, Aoki J, Granillo GAR, Valgimigli M et al. Treatment of de novo bifurcation lesions: comparison of sirolimus and paclitaxel eluting stents. *Eurointerv* 2005;1:24-30.
16. Ge L, Airoidi F, Iakovou I, Cosgrave J, Michev I, Sangiorgi G et al. Clinical and angiographic outcome after implantation of drug-eluting stents in bifurcation lesions with the crush stent technique: importance of final kissing balloon post-dilation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:613-20.
17. Colombo A, Moses JW, Morice MC, et al. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation* 2004;109:1244 –9.
18. Park SJ, Kim YH, Lee BK, Lee SW, Lee CW, Hong MK et al. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:351-6.
19. Lezo JS, Medina A, Pan M, Delgado A, Segura J, Pavlovic D et al. Rapamycin-eluting stents for the treatment of unprotected left main coronary disease. *Am Heart J* 2004;148:481-5.
20. Buszman P. LEMANS. A prospective, randomized trial of stent implantation vs bypass graft surgery in patients with left main coronary artery disease. In: TCT 2005; October 16-21.
21. Baim DS, Mauri L, Cutlip DC. Drug-Eluting Stenting for Unprotected Left Main Coronary Artery Disease Are We Ready to Replace Bypass Surgery?. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 47, No. 4, 2006.
22. Orlic D, Bonizzoni E, Stankovic G, Airoidi F, Chieffo A, Corvaja N et al. Treatment of multivessel coronary artery disease with sirolimus-eluting stent implantation: immediate and mid-term results. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1154-60.

23. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D 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;294:1215-23.
24. Ge L, Iakovou I, Sangiorgi GM, Chieffo A, Melzi G, Cosgrave J et al. Treatment of saphenous vein graft lesions with drug-eluting stents: immediate and midterm outcome. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:989-94.
25. Suero JA, Marso SP, Jones PG, Laster SB, Huber KC, Giorgi LV et al. Procedural outcomes and long-term survival among patients undergoing percutaneous coronary intervention of a chronic total occlusion in native coronary arteries: a 20-year experience. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:409-14.
26. Ge L, Iakovou I, Cosgrave J, Chieffo A, Montorfano M, Michev I et al. Immediate and mid-term outcomes of sirolimus eluting stent implantation for chronic total occlusions. *Eur Heart J* 2005;26:1056-62.
27. Werner GS, Krack A, Scharwarz G, Prochnau D, Betge S, Figulla HR. Prevention of lesion recurrence in chronic total coronary occlusions by paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2301-6.
28. Suttorp M. PRISON II. A prospective randomized trial of sirolimus-eluting and bare metal stents in patients with chronic total occlusions. In: TCT 2005; October 16-21, Washington, DC.
29. Hwang CW, Levin AD, Jonas M, Li PH, Edelman ER. Thrombosis modulates arterial drug distribution for drug-eluting stents. *Circulation* 2005;111:1619-26.
30. Lemos PA, Saia F, Hofma SH, Daemen J, Ong AT, Arampatzis CA 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;43:704-8.
31. Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P, Campo G, Ferrari F, Barbieri D et al. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:2109-17.
32. Smith SC Jr., Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines)--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2215-39.

33. Smith SC 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). J Am Coll Cardiol 2006; Circulation and Catheterization and Cardiovascular Interventions, Jan, 03.
34. Sigmund S, Albestsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Stone GW, et al. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. European Heart Journal, published March 15, 2005.
35. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M et al. A randomized comparison of a sirolimus eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. RAVEL N Engl J Med 2002;346:1773-80.
36. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Four-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up of patients treated with sirolimus-eluting stents. Circulation 2005;111:2326-9.
37. Lemos PA, Hoyer A, Goedhart D, Arampatzis CA, Saia F, van der Giessen WJ et al. Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. Circulation 2004;109:1366-70.
38. Sousa JE, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Maldonado G, et al. Late (three-year) follow-up from the First-in-Man (FIM) experience after implantation of sirolimus-eluting stents. Presented at the American Heart Association 75th Annual Scientific Session, September 17-20, 2002, Chicago.
39. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Kuntz RE, Fitzgerald P for the SIRIUS Investigators. SIRIUS: A US multicenter, randomized, double-blind study of the sirolimus-eluting stent in de novo native coronary lesions. Presented at the Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Scientific Session, September 24-28, 2002, Washington, DC.
40. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, 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; 107:38-42.
41. Colombo A. TAXUS II Trial. Presented at the Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Scientific Session, September 24-28, 2002, Washington, DC.
42. Tanabe K, Serruys PW, Grube E, Smits PC, Selbach G, van der Giessen WJ et al. TAXUS III Trial: in-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. Circulation 2003;107: 559-64.

43. 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;362:1093-9.
44. 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;43:1110-5.
45. Serruys PW, Ong ATL, Morice M-C, et al. Arterial Revascularisation Therapies Study. II. Sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *Eurointervention* 2005;1:147-56.
46. Babapulle M, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet* 2004;364:583-91.
47. Cohen D, Backhai A, Shi C, Githiora L, Lavelle T, Berezin R et al. Cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents for treatment of complex coronary stenoses: results from the Sirolimus-Eluting Balloon Expandable Stent in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions (SIRIUS) trial. *Circulation* 2004;110:508-14.
48. Bagust A, Grayson AD, Palmer ND, Perry RA, Walley T. Cost-effectiveness of drug eluting coronary artery stenting in a UK setting: cost-utility study. *Heart* 2006;92:68-74.
49. Greenberg D, Bakhai A, Cohen DJ. Can we afford to eliminate restenosis? Can we afford not to? *J Am Coll Cardiol* 2004;43:513-8