

Efectividad y Seguridad de los Stents Farmacológicos en un Servicio de Cardiología en Curitiba-PR

Chiu Yun Yu Braga^{1,2}, Luiz Antonio Rivetti², Francisco de Paula Stella²

Hospital Cardiológico Costantini, Curitiba, PR¹; Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo², São Paulo, SP - Brasil

Resumen

Fundamento: La efectividad y seguridad de stents farmacológicos (SF) han sido cuestionadas.

Objetivo: El objetivo de este estudio fue evaluar la efectividad y seguridad de esos stents, y la incidencia de la revascularización de la lesión tratada (RLT), además de identificar posibles variables que influyen la necesidad de RLT.

Métodos: Se seleccionaron 203 pacientes del Hospital Costantini que tuvieron acompañamiento clínico en el período de 1 a 3 años.

Resultados: Se observó el siguiente cuadro: 470 lesiones; 171 (84,24%) pacientes eran hombres; 54 (26,6%), diabéticos; 131 (64,35%), hipertensos; 127 (62,56%), dislipidémicos; 40 (19,70%), tabaquistas; y 79 (38,92%) presentaban historia familiar de coronariopatía. Además: 49 (24,14%) pacientes presentaban angina estable; 58 (28,57%), angina inestable; y 6 (2,96%), infarto agudo de miocardio. De esos pacientes, 85 (41,87%) eran asintomáticos, y 146 (71,92%), multiarteriales. En las características de las lesiones, 77,45% fueron B2/C (AHA/ACC). Taxus fue implantado en 73,62% de los pacientes. En 381 (81,96%), se constataron stents con diámetro > 2,5 mm. El largo del stent era de <30 mm en 67,87% de las lesiones, con media de 2,3 stents por paciente. Después de acompañamiento, 19 pacientes (9,3%) se sometieron a la RLT. Hubo muerte de 4 pacientes (1,97%), siendo 2 pacientes por IAM (0,98%), uno con AVC (0,49%) y uno con aneurisma abdominal (0,49%). Todavía observamos un paciente con trombosis tardía (0,49%) y uno con reinfarcto (0,49%). En el análisis estadístico realizado, sólo la característica de la lesión en bifurcación se aproximó de significancia estadística con $p < 0,06$.

Conclusión: Concluimos que los stents farmacológicos presentan buena efectividad y seguridad, observamos incidencia de 9,3% de RLT y no identificamos variable que indicase la necesidad de RLT. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(1) : 3-11)

Palabras clave: Stents farmacológicos/utilización, efectividad, seguridad/economía, servicios de diagnóstico, Curitiba (PR), Brasil.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son responsables por el mayor número de muertes e incapacidades laborales precoces en la población general, liderando la lista de mayor causa de mortalidad en el mundo, siendo aproximadamente 12 millones de óbitos al año. Se estima que en 2020, por la proyección de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹, tengamos el doble de esos valores, y 80% de los casos se encontrarán en los países en desarrollo con toda la carga social y económica que esas enfermedades representan. Una de las principales etiologías de las ECV es la enfermedad arterial coronaria (EAC).

Los síndromes coronarios son causados por la presencia de obstrucción coronaria, llevando a la isquemia miocárdica

de leve a grave. Necesitan, entonces, intervención en la estenosis de esas arterias para permitir libre flujo sanguíneo y restablecimiento de una adecuada función ventricular. Esas intervenciones pueden ser clínicas, fibrinolíticas, percutáneas y quirúrgicas. En 1977, Grüntzig et al² introdujeron el abordaje de la técnica percutánea para el tratamiento de la EAC, conocida como angioplastia transluminal coronaria percutánea (ATC). Palmaz et al³ y Sigwart et al⁴ fueron los pioneros en el tratamiento percutáneo con utilización de una estructura sólida, una endoprótesis coronaria, el stent, que mantuviese abierta la luz del vaso dilatado. Fue un hito de relevancia en la cardiología intervencionista, con el propósito de combatir la reestenosis. En 1995, surgió la idea de utilizar fármacos capaces de evitar el proceso de reestenosis utilizando el propio stent como vehículo de liberación⁵. Polímeros fueron usados para que sirviesen de ligación con la droga, se formó la tríada de éxito de los stents farmacológicos: stent, polímero y medicación.

La revascularización de la lesión tratada, conocida como revascularización de la lesión-blanco, ha sido relacionada a la evaluación de la efectividad del tratamiento percutáneo,

Correspondencia: Chiu Yun Yu Braga •

Rua João Zaniolo, 65 - Rebouças - 80220-230 - Curitiba, PR - Brasil

E-mail: chiubraga@ig.com.br

Artículo recibido el 19/08/08; revisado recibido el 07/05/09; aceptado el 18/08/09.

en cuanto la trombosis está asociada a la seguridad de los stents. Por lo tanto, a pesar de haber sido cuestionada recientemente esa seguridad⁶, diversos metanálisis surgieron posteriormente y demostraron la efectividad y seguridad de los stents farmacológicos cuando fueron comparados a los convencionales⁷⁻⁹. En un registro unicéntrico de Ontario, en el Canadá⁷, se constató reducción de nuevos procedimientos de revascularización de los pacientes de alto riesgo en uso de stents farmacológicos, cuando fueron comparados a los convencionales, y no se observaron diferencias de muerte e infarto en su evaluación.

En el presente estudio, se buscó evaluar efectividad y seguridad de los stents farmacológicos en la práctica clínica y verificar la incidencia de la revascularización de la lesión tratada, en un centro de referencia en cardiología, además de identificar variables que influyen en la ocurrencia de esa revascularización.

Métodos

Pacientes

Se seleccionaron consecutivamente 203 pacientes de un hospital de Curitiba especializado en cardiología, en el período de octubre de 2002 a enero de 2005. Los pacientes fueron sometidos a angioplastia percutánea transluminal coronaria con uso de dos o más stents farmacológicos, con paclitaxel (Taxus[®]) o sirolimus (Cypher[®]). El acompañamiento clínico fue hecho por al menos un año después de la ATC. Se incluyeron los pacientes que presentaban las siguientes características clínicas:

- 1) Diabetes mellitus (DM) diagnosticado con exámenes de laboratorio (glucemia de ayuno encima de 99 mg/dl) y uso de drogas hipoglucemiantes y/o insulina dependiente, adecuadamente controlada.
- 2) Hipertensión arterial sistémica (HAS) definida con valores encima de 140/90 mmHg en uso adecuado de antihipertensivos, como inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (Ieca) para portadores de HAS y DM, y otras clases de medicamentos.
- 3) Tabaquismo: considerado tabaquista actual o teniendo cesado en los últimos 2 años, a partir del día de la inclusión al estudio.
- 4) Dislipidemia: con por lo menos uno de los niveles de lípidos alterados (colesterol total encima de 200 mg/dl, colesterol LDL encima de 130 mg/dl, colesterol HDL abajo de 40 mg/dl y triglicéridos encima de 150 mg/dl) y en uso de alguna estatina.
- 5) Historia familiar: como presencia de enfermedad coronaria en parientes de primer grado.
- 6) Cuadro clínico de angina estable (AE), angina inestable (AI), según la clasificación de Braunwald (tab.1), o infarto agudo de miocardio (IAM). Pacientes asintomáticos fueron sometidos a la ATC cuando presentaban exámenes funcionales fuertemente alterados para isquemia. Se utilizó el Score de Duke como criterio de riesgo para evaluación, siendo, en lo mínimo, de moderado a alto riesgo y coronariografía con lesiones severas.

Tabla 1 - Características demográficas de los pacientes sometidos o no a RLT

	No RLT (184 pac.)(81,5%)	RLT (19 pac.)(9,5%)	Total (203 pac.)(%)
Edad	63,32±11,57 años	63,05±12,95 años	-
Masculino	156 (84,78%)	15 (78,95%)	171(84,24%)
Femenino	28 (15,22%)	4(21,05%)	32(15,76%)
Dislipidemia	114 (61,96%)	13 (68,42%)	127(62,56%)
Diabetes Mellitus	49 (26,63%)	5(26,32%)	54(26,60%)
Hipertensión	120 (65,22%)	11 (57,89%)	131(64,53%)
Tabaquista	34 (18,48%)	6(31,58%)	40(19,7%)
Angina estable	43(23,37%)	6(31,58%)	49(24,14%)
Angina inestable	55(29,89%)	3(15,79%)	58(28,57%)
IAM	5 (2,72%)	1(5,26%)	6 (2,96%)
Historia familiar	72 (39,13%)	7(36,84%)	79 (38,92%)
Asintomático	76(41,30%)	9(47,37%)	85(41,87%)
Multiarteriales	135(73,36%)	11(57,89%)	146(71,92%)

*pac. - número de pacientes(%) porcentaje de pac. RLT - revascularización de la lesión tratada (blanco). Fuente: pacientes analizados del Hospital Cardiológico Costantini.

Las características angiográficas fueron definidas como: lesión excéntrica o concéntrica, lesiones en bifurcación, lesiones ostiales, presencia de calcio (caracterizado como leve, moderado o severo), presencia de trombo, presencia de dilatación aneurismática de la arteria, diámetro del stent de hasta 2,5 mm y largo total de los stents encima de 30 mm.

Todos los pacientes tratados con stents farmacológicos utilizaron clopidogrel por lo menos 6 meses y ácido acetilsalicílico asociado a los demás medicamentos necesarios al tratamiento de la cardiopatía isquémica. Los criterios de inclusión fueron: edad superior a 18 años (independientemente del sexo, de factores de riesgo y del cuadro clínico), sin disfunción ventricular, compromiso uniarterial o multiarterial, niveles de creatinina normales hasta 1,5 mg/ml, todos los tipos de lesión aterosclerótica que se clasifican según la nomenclatura de la fuerza-tarea AHA/ACC y todos los tipos de reestenosis de stents convencionales o farmacológicos.

Los criterios de exclusión fueron: imposibilidad económica o clínica de hacer uso asociado de los antiagregantes plaquetarios clopidogrel y ácido acetilsalicílico por un mínimo de 6 meses, enfermedad grave concomitante (con alta probabilidad de óbito en el decorrer de 1 año), gestante y portador de disfunción ventricular.

Metodología

En este trabajo, se utilizó la siguiente metodología: estudio clínico de observación, analítico, prospectivo y de acompañamiento para evaluación de la efectividad de los stents farmacológicos, y verificación de la incidencia de revascularización de la lesión tratada (RLT) para identificar

posibles variables que influyen sobre la probabilidad de esa lesión. Se definió esa RLT como cualquier repetición de la revascularización percutánea o cirugía de revascularización miocárdica en el lugar original de la lesión tratada, pudiendo ser 5 mm del segmento proximal y distal, lo cual ocurrió en el período de aproximadamente 1 año. La indicación de RLT puede haber sido guiada por hallazgos clínicos (presencia de síntomas isquémicos, como angina o infarto agudo de miocardio y/o estudios funcionales para isquemia positivos en el área tratada).

Todos los pacientes realizaron exámenes funcionales en el período del acompañamiento de 1 año (test ergométrico o cintilografía miocárdica). Se realizó cineangiografiografía apenas en los casos de síntomas típicos para coronariopatía o test funcional alterado para isquemia. El presente estudio fue aprobado por el comité de ética vinculado a la institución en conformidad con la Declaración de Helsinki.

El acompañamiento clínico fue realizado desde la internación hospitalaria. Después de la angioplastia, los pacientes permanecieron por aproximadamente 3 días en el hospital. En ese período, se administraron AAS (200 mg), clopidogrel (75 mg), estatina y otras drogas ya usadas por los pacientes. Se suspendió apenas metformin por un período de 48 horas, antes y después del procedimiento, por causa del riesgo de acidosis renal. Todos los pacientes realizaron exámenes de laboratorio generales y electrocardiograma (ECG) en el pre y post-procedimiento. En el alta hospitalaria, se prescribieron AAS (200 mg), clopidogrel (75 mg) por 6 meses, estatina y otros medicamentos necesarios.

Todos los pacientes sometidos al tratamiento intervencionista en el hospital, respetados los criterios de inclusión y exclusión, fueron registrados en planilla que señalaba: presencia de factores de riesgo, cuadro clínico cardiológico y características angiográficas. Fueron acompañados los pacientes en el período de 1 año después de la ATC, para la necesidad de revascularización de la lesión tratada (RLT), por medio de entrevista clínica, presencia de síntomas clínicos y/o tests funcionales alterados que indicasen necesidad de nueva cineangiografiografía diagnóstica y nueva RLT.

Análisis estadístico

Para evaluación de las características clínicas, se ajustó el modelo de regresión de Cox para identificación de las variables con influencia sobre el tiempo libre de evento (revascularización). Para la comparación de dos grupos en relación a ese tiempo, se consideró el test de Cox-Mantel. Para identificación de las variables que influyen sobre la probabilidad de ocurrencia del evento, se ajustaron el modelo de regresión logística y el test de Wald. Ese mismo modelo fue ajustado para evaluación de las variables importantes en la ocurrencia del evento en la evaluación de las características angiográficas.

En los análisis univariados, para variables cuantitativas continuas, se utilizó el teste *t* de Student para muestras independientes, considerando la homogeneidad de las variancias. Para evaluación de variables de naturaleza nominal, fueron considerados los tests de qui-cuadrado y exacto de Fisher. Los intervalos fueron construidos con

nivel de 95% de confianza, y valores de $p < 0,05$ indicaron significancia estadística.

Resultados

De los 203 pacientes evaluados, el tiempo de acompañamiento varió de 1 a 3 años, con media de 1,86 años. La sobrevida libre de eventos de revascularización de la lesión tratada, evaluada por la curva de sobrevida (Kaplan-Meier), fue de 88% (Gráfico 1), y la RLT apareció en el período de hasta 2 años.

De los 203 pacientes analizados en el estudio, 171 (84,24%) eran del sexo masculino y 32 (15,76%) del sexo femenino. El cuadro observado fue el siguiente: 54 pacientes (26,6%) tenían diabetes mellitus; 131 (64,35%), hipertensión; 127 (62,54%), dislipidemia; 40 (19,70%) eran fumantes; y 79 (38,92) presentaban historia familiar de coronariopatía. Además: 49 (24,14%) pacientes presentaban angina estable; 58 (28,57%), angina inestable; y 6 (2,96%), infarto agudo de miocardio. Había 85 pacientes (41,87%) asintomáticos y 146 (71,92%) multiarteriales.

Un total de 19 pacientes (9,3%) fue sometido a la nueva revascularización de la lesión tratada percutánea, no hubo necesidad de ningún procedimiento de cirugía de revascularización miocárdica. En el acompañamiento clínico, 4 pacientes (1,97%) fallecieron: 2 (0,98%) por IAM, 1 (0,49%) con AVC y 1 (0,49%) con aneurisma abdominal. En esta casuística, observamos un paciente con trombosis tardía (0,49%) en el quinto mes post-angioplastia y un paciente con reinfarcto (0,49%). Por lo tanto, el total de eventos cardiovasculares mayores fue de 3 pacientes (1,47%) con IAM: 2 IAM fatales y 1 paciente con IAM no fatal.

Las características demográficas de esos pacientes pueden ser observadas en la tabla 1. En la tentativa de construcción de un modelo matemático, no fue posible evidenciar una ecuación de regresión. En los análisis univariados de las características clínicas, no se observó ninguna variable con significancia estadística para la ocurrencia de RLT (tab. 2).

En cuanto a las características de las lesiones, la mayoría fue clasificada en lesiones B2/C de la fuerza-tarea de la AHA/ACC, en un total de 364 lesiones (77,45%), de las cuales 12,55% fueron decurrentes de lesiones en reestenosis de stents. Se constataron lesiones largas encima de 20 mm en 41,49% y entre 10 y 20 mm en 39,57%. Con angulación menor que 45°, se observaron 81,91% del total de las lesiones tratadas (tab. 3 y 4). Las lesiones en bifurcación fueron observadas en 50 pacientes (64% de los casos), ostiales en 24,47% y lesiones excéntricas en 83,62%. Se constató calcificación (de moderada a severa) de la lesión en 6,81% de los casos. En relación a los stents farmacológicos implantados, el diámetro de stents de hasta 2,5 mm fue implantado en 18,94% de los procedimientos y el largo del stent de hasta 30 mm en 67,87% de los casos. Con tendencia a la significancia estadística, se observaron las lesiones en bifurcación con $p < 0,06$. Los resultados del análisis multivariado para características angiográficas pueden ser observadas en la tabla 5.

En relación a las arterias tratadas, la arteria descendente anterior fue la más frecuente, en un total de 207 lesiones.

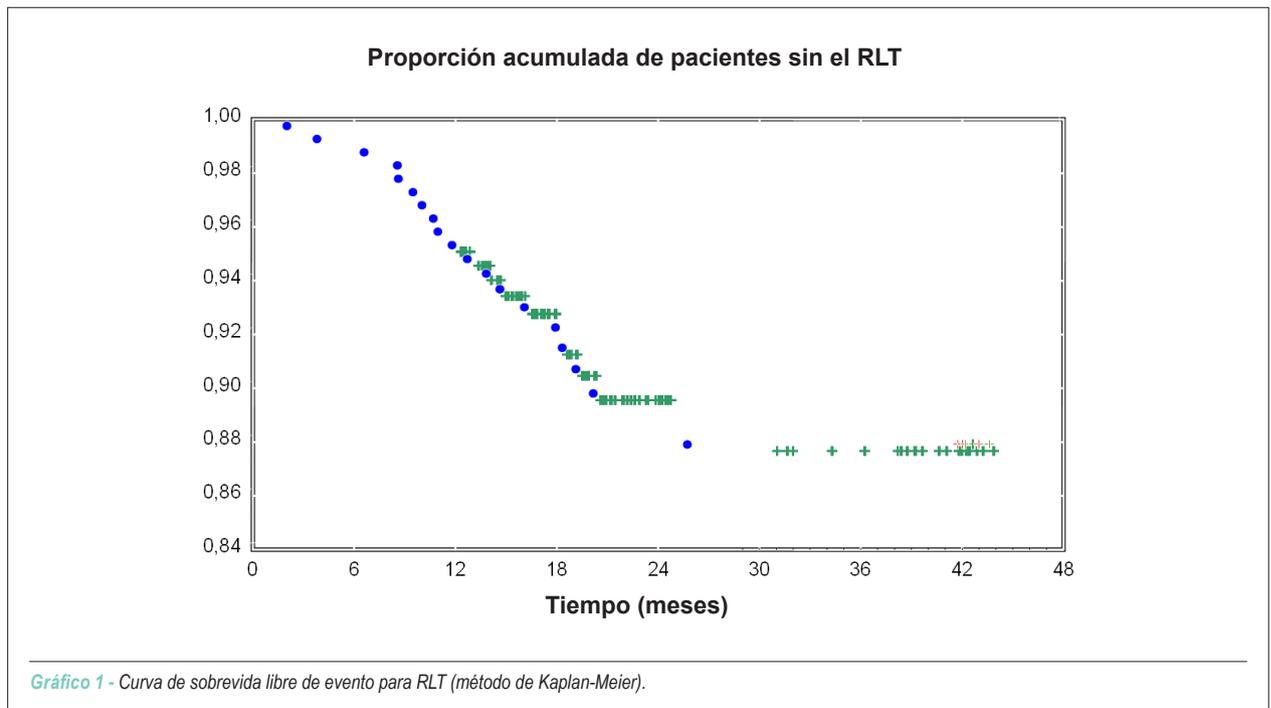


Tabla 2 - Análisis estadístico univariado y multivariado para características clínicas como posibles variables que influyen en la probabilidad de RLT

	Valor de p		
	(univariado)*	(multivariado)**	OR(95% CI)
Edad	-	0,996	1,00(0,96-1,05)
Sexo	0,416	0,228	0,49(0,13-1,84)
Diabetes	0,935	0,831	0,88(0,28-2,82)
Tabaquismo (últ.2 años)	0,935	0,169	2,24(0,70-7,17)
Dislipidemia	0,501	0,628	1,31(0,44-3,92)
Historia familiar	0,771	0,638	0,77(0,26-2,32)
Hipertensión	0,681	0,533	0,72(0,25-2,04)
Angina estable	0,426	0,787	1,35(0,15-12,23)
Angina inestable	0,188	0,630	0,54(0,04-6,69)
IAM	0,461	0,547	2,53(0,12-52,66)
Asintomático	0,640	0,861	1,21(0,14-10,64)

*Cox-Mantel ** COX regression .últ.-últimos Fuente: pacientes analizados del Hospital Cardiológico Costantini.

Se observaron todavía 107 lesiones en la arteria coronaria derecha, 88 en la arteria circunfleja, 28 en el tronco de coronaria izquierda, 5 en la arteria *diagonalis* y 25 en injertos arteriales y venosos (Gráfico 2). Fueron tratadas 470 lesiones en 203 pacientes, con una media de implante de 2,3 stents por paciente. Fue más frecuente el implante del stent Taxus, en 346 lesiones (73,62%).

Tabla 3 - Características de las lesiones (AHA/ACC fuerza-tarea)

	No RLT (en.%)	RLT (en.%)	Total (en.%)
A	9 (2%)	0	9 (1,91%)
B1	27 (5,9%)	1 (5,26%)	28 (5,96%)
B2	177 (39,25%)	7 (36,84%)	184 (39,15%)
C	174 (38,58%)	6 (31,58%)	180 (38,30%)

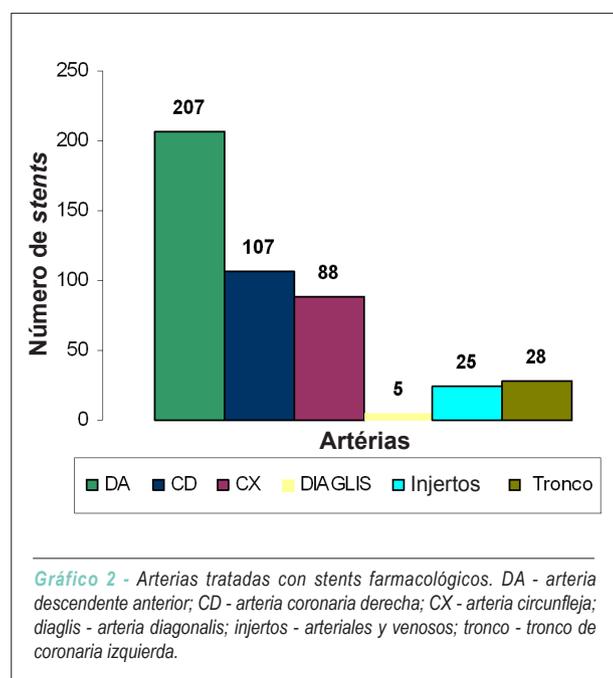
Tabla 4 - Características morfológicas de las lesiones

	No RLT	RLT	Total
Largo de la lesión			
Hasta 10 mm	85(18,85%)	4(21,05%)	89(18,94%)
10-20 mm	178(39,47%)	8(42,11%)	186(39,57%)
Encima de 20 mm	188(41,68%)	7(36,84%)	195(41,49%)
Angulación de la lesión			
<45°	367(81,37%)	18(94,74%)	385(81,91%)
45°-90°	72(15,96%)	1(5,26%)	73(15,33%)
>90°	12(2,66%)	0	12(2,55%)
Trombo	1(4,70%)	0	1(4,70%)
Disecación aneurismática	1(4,70%)	0	1(4,70%)
RS	52 (11,53%)	3 (15,79%)	55 (11,70%)
RB	9 (2%)	1 (5,26%)	10 (2,13%)
RSF	3 (67%)	1 (5,26%)	4 (0,85%)

RS - reestenosis de stent convencional, RB - reestenosis de balón, RSF - reestenosis de stent farmacológico.

Tabla 5 - Análisis multivariado de las características angiográficas como posibles variables que influyen en la probabilidad de RLT

Variables	Valor de p	OR (95% Intervalo de confianza)
Aspecto de la lesión (excéntrica o concéntrica)	0,484	1,75 (0,36 - 8,39)
Bifurcación	0,061	0,30 (0,08 - 1,06)
Ostial	0,142	2,85 (0,70 - 11,60)
Calcio (mod-sev)	0,741	1,31 (0,26 - 6,58)
Diámetro del stent (< 2,5 mm)	0,155	0,41 (0,12 - 1,41)
Largo stent (> 30mm)	0,115	2,32 (0,81 - 6,65)



En esta casuística, se realizó cineangiocoronariografía en 35 pacientes (16,7%), y, en 19, se evidenció necesidad de RLT, pero, en 16, se observó buena evolución angiográfica de los stents previamente implantados. En esos 16 pacientes, el cateterismo fue necesario porque se constató, en tests funcionales, isquemia en otro vaso, demostrando, así, nuevas lesiones coronarias con necesidad de tratamiento, por la progresión de la enfermedad aterosclerótica.

Discusión

Pacientes sometidos a angioplastia percutánea con uso de stents farmacológicos evolucionan más satisfactoriamente, con menor necesidad de nuevas intervenciones, cuando comparados a los stents convencionales^{8,9}. Se verifica, así, que ese procedimiento es bien aceptado por la comunidad científica, excepto para los casos de pacientes de más alto riesgo clínico y con lesiones más complejas, como estableció

recientemente la Food and Drug Administration (FDA)¹⁰ en consenso para el uso de los stents farmacológicos. Por ese consenso de indicaciones para el uso de SF, se clasifican las lesiones en *on-label*, que son lesiones cortas, lesión de nuevo y arterias de mayor calibre, y las lesiones *off-label*, que son las lesiones largas, en arterias de fino calibre, injertos venosos o arteriales, oclusiones totales, bifurcación, lesión de tronco y otras de complejidad mayor. La indicación de uso de SF es para lesiones *on-label*. Hay, por lo tanto, mucho para discutir en cuanto a las indicaciones del uso de stents farmacológicos. A pesar de existir mayores riesgos en situaciones *off-label*, estudios específicos están siendo desarrollados para esclarecer mejor esa cuestión.

De ese modo, el tratamiento intervencionista con amplio empleo de los SF pasó a ser cuestionado, principalmente en relación a la seguridad y efectividad a largo plazo. A pesar de las controversias, diversos estudios han demostrado la efectividad a largo plazo de esos stents^{7,9}. En cuanto a la seguridad, se observa incidencia mayor de trombosis tardía después de un año del implante de esos SF¹¹. Por eso, antiagregantes plaquetarios, como ácido acetilsalicílico y clopidogrel, son indicados por período mínimo de un año. Mientras tanto, hay pacientes que todavía precisan someterse a revascularización de la lesión-blanco, siendo importante la búsqueda de evidencias científicas que permitan encontrar indicadores de mala evolución para ofrecer abordaje y tratamiento adecuados a esos pacientes.

En nuestra casuística, la mayoría de las lesiones fue *off-label* y demostró, en la evolución, semejanza con estudios de registro internacional, como los de Canadá⁷ y de Suecia¹². Pacientes con creatinina encima de 1,5 y disfunción ventricular fueron excluidos porque se trata de casos más graves que presentan mayor mortalidad, lo que puede dificultar el acompañamiento clínico.

El presente estudio observó incidencia de revascularización de la lesión-blanco de 9,3%, que puede ser considerada baja cuando es comparada al uso de stents convencionales, lo que es concordante con los grandes estudios con la utilización de Taxus¹¹⁻¹⁴ y Cypher^{15,16}. La curva de sobrevida libre de eventos de RLT fue de 88%, resultado semejante a los datos de la literatura para el uso de los SF¹¹⁻¹⁵. Cuando analizamos el perfil de los pacientes, no encontramos ningún aspecto clínico aislado que sea una variable que pueda influir en la probabilidad de revascularización de la lesión-blanco.

Cabe aquí abordar algunos aspectos relevantes sobre pacientes diabéticos. Es necesario recordar algunos estudios iniciales, como el Registro BARI¹⁷ que comparó el tratamiento percutáneo con balón a la revascularización quirúrgica en pacientes diabéticos. Demostrando una peor evolución en los pacientes sometidos a la angioplastia, los resultados mostraron una reestenosis de 58% con el uso de balón. Con el surgimiento de las endoprótesis-stents, hubo una reducción de la tasa de reestenosis angiográfica de alrededor de 30%.

El estudio ARTS¹⁸, con aproximadamente 5 años de evolución, no mostró diferencias de muerte, AVC e IAM entre pacientes diabéticos revascularizados quirúrgicamente con el implante de stents farmacológicos, demostrando que estos consiguieron reducir significativamente la hiperplasia

neointimal. El estudio Isar-Diabetes¹⁹ comparó *stents* Taxus® e Cypher®, y no constató diferencias significativas en las tasas de RLT, demostrando índices bajos alrededor de 10%. En el análisis de subgrupos, los diversos estudios con Taxus® y Cypher® demostraron buenos resultados en pacientes diabéticos¹¹⁻¹⁶. Según Kereiakes y Young²⁰, el uso de SF, Taxus® o Cypher®, en esa nueva era de tratamiento, en pacientes diabéticos con enfermedad multiarterial demostró eficacia en cuanto a la disminución de la reestenosis angiográfica y de las tasas de RLT. Surge, así, una mudanza de concepto en el abordaje de esos pacientes multiarteriales, anteriormente con mayor indicación para el tratamiento quirúrgico. Existen, hoy, nuevas posibilidades como la angioplastia percutánea, que puede ser asociada a la terapia farmacológica adjutora en el control riguroso de la glucemia, para obtener, de esa manera, mejores resultados clínicos. En un subanálisis del estudio Ravel²¹, se randomizaron 238 pacientes (44 con diabetes: 19 tratados con *stent* con sirolimus y 25 con *stents* convencionales), y se observó el impacto del uso del *stent* con sirolimus en eventos cardíacos. La RLT fue analizada en un acompañamiento clínico de 12 meses, se observó cero de restenosis en el grupo de sirolimus (diabéticos y no diabéticos), resultado comparado a 42% de tasa de restenosis en uso de *stents* convencionales. La curva de sobrevida libre de eventos fue de 90%. Cuando se analizaron los diabéticos separadamente, no se observaron tasas de RLT en el grupo con sirolimus, y se constató una tasa de 36% de RLT en el grupo de *stents* convencionales. El grupo de pacientes diabéticos no fue el foco principal del estudio Ravel²¹, mientras, a pesar de número pequeño de pacientes diabéticos, esos resultados nos proveen una referencia para futuros estudios clínicos que envuelvan pacientes diabéticos.

Kuchulakanti et al²², al evaluar 1.320 pacientes diabéticos consecutivos en su institución, prospectivamente compararon los *stents* Taxus y Cypher en un período de 6 meses. Esos autores constataron similitud entre los *stents* en cuanto a la eficacia y seguridad en relación a nuevas RLT, trombosis de *stents* y eventos cardíacos mayores (infarto y muerte), alrededor de 11%, 0,3%, 18% y 7%, respectivamente. En esos pacientes, la progresión de las placas ateroscleróticas por la propia enfermedad diabética requiere, además del tratamiento de las lesiones de las coronarias afectadas, un control riguroso de la diabetes. Por ser una enfermedad metabólica, la diabetes puede provocar disfunción endotelial y otros procesos que aceleran la aterosclerosis^{19,22}. El estudio Freedom (*Future revascularization evaluation in patients with diabetes mellitus: optimal management of multivessel disease*), probablemente el estudio de mayor impacto en ese asunto, todavía en andamiento, fue diseñado específicamente para pacientes diabéticos multiarteriales y evaluará estrategias de control riguroso de la glucemia, prevención secundaria y tipos de revascularización miocárdica. Se espera que los resultados puedan contribuir para indicación más adecuada de los SF en pacientes diabéticos multiarteriales. A pesar de reconocidamente aceptado que los pacientes diabéticos tienen peor evolución, ese antiguo concepto, con altos índices de reestenosis, fue mantenido, en el estudio BARI¹⁷, por causa del uso de angioplastia con balón. Mientras tanto, con la evolución tecnológica de *stents* y fármacos, hubo resultados

promisorios en nuevas investigaciones. Por lo tanto, estudios randomizados, multicéntricos y específicos para pacientes diabéticos podrán evaluar la eficiencia del tratamiento percutáneo con SF, proporcionando, así, un nuevo paradigma para el tratamiento de los cardiopatas diabéticos.

En el presente estudio, a pesar de no haber análisis para subgrupo de diabéticos, por ser muy pequeño y sin condiciones para análisis estadístico, aún así los resultados corroboran los datos del subanálisis del estudio Ravel que muestra una buena evolución de los SF en pacientes diabéticos. Entonces, no es la diabetes la variable que influye en la probabilidad de RLT en esta investigación. Según Qasim et al²³ que, en análisis multivariado, acompañaron pacientes *on-label* y *off-label* con uso de SF, la diabetes mellitus está asociado a mayores tasas de TLR y eventos cardíacos ($p < 0,002$, $p < 0,001$), pero el uso de SF en *off-label* no fue asociado al aumento de trombosis de *stent*, infarto o muerte, demostrando que el implante de SF *off-label* no es un factor de riesgo para RLT y evento cardíaco.

En cuanto al análisis de implante de *stents* encima de 30 mm, consecuentemente en las lesiones largas podemos observar en el estudio Long-Des II²⁴; en este, los autores analizaron el uso de *stents* con paclitaxel (SP) y con sirolimus (SS) para el tratamiento de lesiones largas, en un estudio randomizado, multicéntrico y prospectivo con uso de *stents* con sirolimus ≥ 32 mm y con paclitaxel ≥ 25 mm en arterias coronarias nativas. El desenlace primario fue la reestenosis angiográfica a los 6 meses. Para ambos *stents*, los pacientes poseían características clínicas y aspectos de las lesiones semejantes. Se observaron tasas de reestenosis bajas para ambos *stents*, con mayor significancia para el SS alrededor de 3,3% ($p < 0,001$), bajos índices de RLT en 9 meses, 2,4% en SS y 7,2% en el SP ($p < 0,0012$). Ese estudio demostró que los SF tienen buena evolución en lesiones largas, y se observó mejor evolución del *stent* con sirolimus. En el presente estudio, el implante de *stents* de hasta 30 mm se dió en 67,87%, y encima de 30 mm, en 36,13% de las lesiones tratadas. La mayor parte se refirió a lesiones más complejas, alrededor de 77,45% del tipo B2/C. Con base en la definición de la fuerza-tarea AHA/ACC, se observaron lesiones largas, encima de 20 mm, en 41,49% de los casos; entre 10 y 20 mm en 39,57%; y apenas 18,94% de lesiones cortas de hasta 10 mm. En esa casuística de pacientes consecutivos, el implante de *stent* > 30 mm no fue una variable capaz de influir en la probabilidad de RLT, demostrando resultados concordantes con la literatura, en que los SF evolucionan satisfactoriamente en lesiones largas, en el control clínico de un año.

En relación al implante de *stents* con diámetro abajo de 2,5 mm, por lo tanto, en vasos finos, existe el estudio Isar-Smart²⁵ que evaluó el uso de SF en 360 pacientes con arterias con diámetro de $\leq 2,8$ mm que recibieron por randomización *stents* con paclitaxel (SP) o sirolimus (SS). Se compararon los desenlaces primarios de pérdida tardía *intra-stent* y desenlaces secundarios de restenosis angiográfica y necesidad de RLT. Control angiográfico fue realizado en 87% de los pacientes. Pérdida tardía fue mayor en SP que SS, restenosis angiográfica ocurrió en 19% de las lesiones en SP y 11,4% en SS, y necesidad de RLT en 14,7% en SP y 6,6% en SS. Se constataron, así, mejores resultados con SS en pacientes con arterias coronarias de diámetro menor.

Ardissimo²⁶ observó, en el estudio Ses-Smart, una reducción significativa da reestenosis angiográfica en vasos pequeños (2,2 mm) utilizando stents con sirolimus si es comparado al resultado obtenido con stents convencionales. Análisis angiográfica demostró reestenosis de 9,8% en el grupo con sirolimus y 53,1% en el grupo de stents convencionales. La tasa de RLT fue de 7% en el grupo con sirolimus y 19,3% en el grupo-control. En un estudio multicéntrico²⁷ y prospectivo, se compararon los resultados de pérdida tardía en lesiones de nuevo de arterias coronarias (diámetro de vaso entre 2,25 e 2,75 mm, y largo de ≥ 15 a ≤ 30 mm). En un período de 8 meses, después de la implantación de stents con sirolimus (SS), se compararon los datos del estudio Sirius (stent con sirolimus-Cypher y con *stent* convencional). Se observó RLT de 0% en SS vs 13,2% en SC y 4,6% en *stent* Cypher, demostrando superioridad del SS en relación con SC. En este estudio, por no ser randomizado, con pacientes seleccionados de un único servicio, no se observaron, como posible variable que influye en la probabilidad de nuevas revascularizaciones, arterias de menor calibre ($\leq 2,5$ mm). Eventualmente, un estudio con un mayor número de pacientes y control clínico y angiográfico a largo plazo podrá esclarecer mejor la evolución de esos casos.

Otro aspecto relevante en cuanto a las características de las lesiones que pueden ser indicadores de RLT se refiere a las lesiones en bifurcación. En el subanálisis del ARTS II²⁸, en la evaluación de lesiones en bifurcaciones en la evolución de un año, en un total de 607 pacientes, en que 324 pacientes presentaron por lo menos una bifurcación (465 lesiones), el grupo de pacientes con bifurcación fue asociado a lesiones y características de los procedimientos más complejos. En ese estudio, no se observaron diferencias significativas en las tasas de eventos cardíacos mayores entre los grupos de pacientes con lesiones en bifurcaciones y otras. A pesar de no haber control angiográfico, la presencia de bifurcaciones no afectó los eventos cardíacos (muerte, IAM, RLT, RVA) en un año.

Chen et al²⁹ evaluaron eventos cardíacos en lesiones en bifurcación con uso de SP y SS, 112 pacientes, 226 lesiones. El análisis angiográfico en 46 pacientes demostró reestenosis en 8 individuos (7,14%) y RLT en 5 (4,46%), y 1 fue sometido a revascularización miocárdica. Se obtuvieron otros datos importantes: reestenosis en paclitaxel: 5/18-27,8%; sirolimus: 2/17, 11,8%; y *firebird* (stent con sirolimus): 1/11, 9,1%. La tasa total de reestenosis angiográfica fue de 17,4%. Se verificaron tasas de reestenosis más altas comparativamente con grandes estudios con stents farmacológicos, en que las tasas giraron alrededor de 10%. Posiblemente, nuevas plataformas de stents, diseños específicos para bifurcaciones y nuevas técnicas del procedimiento surgirán para mejorar el abordaje de esas lesiones. Otros autores, entretanto, en el estudio Scandstent³⁰, analizaron el uso de *stent* con sirolimus en lesiones complejas como bifurcaciones. En estudio randomizado y controlado, se comparó el *stent* convencional con aquel con sirolimus en 126 pacientes. El SS redujo las tasas de reestenosis de 28,3% a 4,9% en la rama principal y de 43,3% a 14,8% en las ramas secundarias ($p < 0,01$). Además de menores tasas de eventos cardíacos mayores de 9% vs 28% comparados con SC, trombosis de stents fue observada en 0% vs 9% (SC) ($p < 0,02$), demostrando buenos resultados del stents sirolimus en el abordaje de lesiones en bifurcaciones.

En nuestro trabajo, 36,87% de las lesiones presentaron RLT en bifurcaciones. Tal vez un número mayor de pacientes en este estudio pueda traer resultados estadísticamente significantes, haciendo que ese aspecto de la lesión sea todavía más considerado en el momento del tratamiento percutáneo.

Yanaga et al³¹ observaron en su estudio, cuyo propósito era encontrar posibles predictores de revascularización de la lesión tratada, pacientes más graves como hemodiálisis, revascularización miocárdica previa y lesiones ostiales, estenosis del diámetro más importantes como predictores de RLT.

De la misma forma, en ese estudio para la ocurrencia de RLT, las lesiones en bifurcación, que tienen semejanza con lesiones ostiales, presentaron tendencia a la significancia estadística ($p < 0,06$), lo que representa una posible variable que influye en la probabilidad de RLT. Por lo tanto, todavía se hace necesaria una reflexión más consistente, en el momento de la indicación, sobre la indicación de tratamiento percutáneo o apenas clínico medicamentoso.

La cuestión concerniente a la peor evolución de las lesiones en bifurcaciones puede estar relacionada a la mayor inflamación en los bordes y a la sobreposición de las plataformas de esos stents. Diversos autores relacionan presencia de inflamación con stents farmacológicos. Virmani et al³² en análisis patológico de los especímenes recogidos por aterotomía y observado por microscopía electrónica, en los pacientes con 12 meses de implante de stents con paclitaxel Qua DS-QP2 y polímero asociado, observaron que el tejido reestenótico estaba compuesto por matriz rica en proteoglicanos y colágeno tipo III intercalado entre las células musculares lisas. Había fibrina focalmente presente, adyacente a las estructuras del *stent*, macrófagos CD68 y linfocitos T adyacentes a las áreas ricas en fibrina y gran área de inflamación crónica. Esos hallazgos patológicos indican que los stents farmacológicos llevan a respuestas arteriales adversas como recuperación tardía, con incompleta endotelización del vaso, hipersensibilidad del revestimiento del polímero que controla la cinética y la liberación de la dosis de la droga³³, induciendo a inflamación crónica, diferencia ésta principal en lo que concierne a los stents convencionales que no poseen polímeros. Toutozas et al³⁴ hacen una importante revisión sobre la inflamación y reestenosis después de ATC. Esos autores describen, en los estudios patológicos, que, en la fase inicial post-implante del *stent*, el trombo mural es formado, seguido de una invasión de células musculares lisas, linfocitos T y macrófagos. Esa neointima inicial que recubre el *stent* contiene matriz extracelular. Posteriormente, hay aumento de la matriz extracelular y, por lo tanto, hiperplasia neointimal, demostrando expresión de la actividad local de macrófagos. Los autores revisaron diversos estudios demostrando inflamación en el proceso de reestenosis, por medio de aumento de citocinas, interleucinas IL1, IL-6, amiloide sérica, monocitos, macrófagos, linfocitos T, alteraciones genéticas como polimorfismo de IL-1ra como factor protector de menor reestenosis, principalmente en jóvenes.

Ijsselmuiden et al³⁵ compararon la pre-dilatación con balón con implante directo de *stent* (convencional) con tasas similares de reestenosis y MACE a los 6 meses. Demostraron que el aumento basal de la proteína C-reactiva fue un

predictor independiente de eventos adversos y reestenosis a largo plazo después del implante de *stent*. Según esos autores, existe una reacción inflamatoria asociada al proceso de reestenosis.

Algunos estudios surgieron, en la tentativa de minimizar los efectos inflamatorios, con el propósito de prevenir la reestenosis. El estudio Impress (*Immunosuppressive therapy for the prevention of restenosis after coronary artery stent implantation*)³⁶ hizo uso de prednisona para prevención de reestenosis y seleccionó pacientes post-ATC con niveles aumentados de PCR, los cuales fueron randomizados para recibir prednisona o placebo por 45 días. Las tasas de RLT en 6 meses y pérdida luminal fueron menores en el grupo de tratamiento con prednisona. Estimativa de sobrevida libre de eventos en 12 meses fue favorable para el grupo prednisona.

Sousa et al³⁷ analizaron, en un amplio registro institucional de un servicio brasileño, el Desire (*Drug eluting stents in the real world*), en que fueron incluidos 2.043 pacientes en uso de *stent* Taxus® y Cypher®, y constataron tasas de eventos cardíacos mayores de 8,6%, nuevas revascularizaciones de 3,3%, óbitos en 2,51% e infartos de miocardio en 2,8% de los pacientes, resultados bastante semejantes al de la literatura sobre los *stents* farmacológicos.

La búsqueda de variables que influyan en la revascularización de la lesión tratada es importante para el manejo adecuado de los pacientes que se someten a la angioplastia percutánea con uso de *stents* farmacológicos. Desde el surgimiento de esas endoprótesis asociadas a polímero y fármacos, inúmeros estudios científicos emergieron para demostrar la efectividad y la seguridad de ese tratamiento. En este estudio, pudimos demostrar buena efectividad y seguridad de los *stents* farmacológicos para tratar las coronariopatías, con sobrevida libre de eventos de revascularización alrededor de 90% e índices de revascularización de la lesión-blanco menores, alrededor de 9%, resultado compatible con la literatura. Se obtuvieron índices de mortalidad de alrededor de 2%, de trombosis tardía de 0,5% y de reinfarcto de 0,5%.

Ramsdale et al³⁸ observaron, en 411 pacientes sometidos a implante de SF *off-label*, tasas de 7% de RLT, 0,8% de trombosis y 2% de mortalidad, demostrando que, en el mundo real, los pacientes presentan bajos índices de complicaciones tardías. Otros estudios³⁹⁻⁴¹ constataron tasas menores de 10% de RLT en lesiones *off-label* y no observaron aumento de muerte cardíaca e infarto no fatal.

En este estudio, a pesar de sus limitaciones como estudio unicéntrico, de observación, conteniendo en sus

evaluaciones la mayoría de las lesiones *off-label*, no se evidenció ninguna característica clínica como variable que influya en la probabilidad de la revascularización de la lesión tratada, demostrando buenos resultados con el uso de *stents* farmacológicos en el tratamiento de las coronariopatías obstructivas en la práctica clínica. Comparándose las tasas de RLT a los estudios clínicos randomizados y registros de observación, se observa un incremento de esos valores por causa de mayor gravedad de la muestra, pues en 77 pacientes, 45% presentaban lesiones del tipo B2/C; en más de 50%, había con compromiso mutiarterial asociado a la hipertensión arterial y dislipidemia. Posiblemente esa combinación de factores tenga influencia en las tasas de nuevas revascularizaciones.

Más estudios asociando uso de marcadores específicos de inflamación local, con pacientes randomizados, controlados, con o sin diabetes, con lesiones complejas o no y otros aspectos relevantes podrán, así, contribuir para comprender mejor los efectos vasculares de los *stents* farmacológicos. Nuevas tecnologías relacionadas al material de los *stents*, metálicos o absorbibles, plataformas específicas diseñadas para uso en bifurcaciones, con polímeros biodegradables y nuevos fármacos, harán que la cardiología pueda mantener los corazones de médicos y pacientes esperanzados de continuar latiendo para la vida.

Conclusión

Los *stents* farmacológicos presentan buena efectividad y seguridad en la reducción de la necesidad de la revascularización de la lesión tratada. En el presente estudio, se verificó incidencia de 9,3% de revascularización de la lesión tratada, y no se identificó variable capaz de influir en la probabilidad de revascularización de la lesión tratada.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiamiento

El presente estudio fue financiado por Bolsa CAPES y CNPq.

Vinculación Académica

Este artículo es parte de tesis de Doctorado de Chiu Yun Yu Braga por la Facultad de Ciencias médicas de la Santa Casa de São Paulo.

Referencias

1. OMS- Organização Mundial de Saúde disponível em: <http://www.who.int/en/>
2. Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 1979; 301: 61-8.
3. Palmaz JC, Sibbit RR, Reuter SR, Tio FO, Rice WJ. Expandable intraluminal graft: a preliminary study: work in progress. *Radiology.* 1985; 156: 73-7.
4. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med.* 1987; 316: 701-6.
5. Rowinsky EK, Donehower RC. Drug therapy: Paclitaxel (Taxol). *N Engl J Med.* 1995; 332 (15): 1004-14.
6. Camenzind E. Safety of drug-eluting stents: insights of meta analysis. [Acesso em

- 2007 fev. 9]. Disponível em: <http://www.escardio.org/knowledge/congresses>
7. Tu JV, Bowen J, Chiu M, Ko DT, Austin PC, He Y, et al. Effectiveness and safety of drug-eluting stents in Ontario. *N Engl J Med.* 2007; 357 (14): 1393-402.
 8. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med.* 2007; 356: 989-97.
 9. Kastrati A, Mehilil J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1030-9.
 10. Popma JJ, Weiner B, Cowley MJ, Simonton C, McCormick D, Feldman T. FDA advisory panel on the safety and efficacy of drug-eluting stents: summary of findings and recommendations. *J Interv Cardiol.* 2007; 20 (6): 425-46.
 11. Tanabe K, Serruys PW, Degertekin M, Grube E, Guagliumi G, Urbaszek W, et al. TAXUS II Study Group. Incomplete stent apposition after implantation of paclitaxel-eluting stents or bare metal stents: insights from the randomized TAXUS II trial. *Circulation.* 2005; 111 (7): 900-5.
 12. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1009-19.
 13. Hermiller JB, Raizner A, Cannon L, Gurbel PA, Kutcher MA, Wong SC, et al. TAXUS-IV Investigators. Outcomes with the polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with diabetes mellitus: the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45 (8): 1172-9.
 14. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. TAXUS-IV Investigators. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation.* 2004; 109 (16): 1942-7.
 15. Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, et al. E-SIRIUS Investigators. 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.
 16. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, 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.
 17. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N Engl J Med.* 1996; 335 (4): 217-25.
 18. Serruys PW, Ong ATL, Morice MC, Bruyne BD, 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: 147-56.
 19. Dibra A, Kastrati A, Mehilil J, Pache J, Schülen H, von Beckerath N, et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med.* 2005; 353: 663-70.
 20. Kereiakes DJ, Young JJ. Percutaneous coronary revascularization of diabetic patients in the era of drug-eluting stents. *Rev Cardiovasc Med.* 2005; 6 (Suppl 1): 248-58.
 21. Abizaid A, Costa MA, Blanchard D, Albertal M, Eltchaninoff H, Guagliumi G, et al. Sirolimus-eluting stents inhibit neointimal hyperplasia in diabetic patients: insights from the RAVEL trial. *Eur Heart J.* 2004; 25: 107-12.
 22. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, Clavijo L, Wolfram R, Mishra S, et al. Sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in the treatment of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2006; 98 (2): 187-92.
 23. Qasim A, Cosgrave J, Latib A, Colombo A. Long-term follow-up of drug-eluting stents when inserted for on- and off-label indications. *Am J Cardiol.* 2007; 100:1619-24.
 24. Kim YH, Park SW, Lee SW, Park DW, Yun SC, Lee W, et al. Sirolimus-eluting stent versus paclitaxel-eluting stent for patients with long coronary artery disease. *Circulation.* 2006; 114: 2148-53.
 25. Mehilil J, Dibra A, Kastrati A, Pache J, Dirschinger J, Schomig A, et al. Randomized trial of paclitaxel and sirolimus eluting stents in small coronary vessels. *Eur Heart J.* 2006; 27 (3): 260-6.
 26. Ardissimo D. Late-breaking clinical trials. [Session 22; 2004 March 7]. In: 53 Annual Scientific Session.
 27. Meier B, Sousa E, Guagliumi G, Branden KVD, Grenadier E, Windecker S, et al. Sirolimus-eluting coronary stents in small vessels. *Am Heart J.* 2006; 151: 1019.e1-7.
 28. Tsuchida K, Colombo A, Lefèvre T, Oldroyd KG, Guetta V, Guagliumi G, et al. The clinical outcome of percutaneous treatment of bifurcation lesions in multivessel coronary artery disease with the sirolimus-eluting stent: insights from the Arterial Revascularization Therapies Study part II (ARTS II). *Eur Heart J.* 2007; 28 (4): 433-42.
 29. Chen JL, Gao RL, Yang YJ, Qiao SB, Qin XW, Yao M, et al. Short and long-term outcomes of two drug-eluting stents in bifurcation lesions. *Chin Med J.* 2007; 120: 183-6.
 30. Thuesen L, Kellbaek H, Klovgaard L, Helqvist S, Jorgensen E, Aljabbari S, et al. Comparison of sirolimus-eluting and bare metal stents in coronary bifurcation lesions: subgroup analysis of the stenting coronary arteries in non-stress/benestent disease trial(SCANDSTENT). *Am Heart J.* 2006; 152: 1140-5.
 31. Yanaga D, Shirai K, Mori K, Ike A, Costantini CO, Costantini CR, et al. Possible predictors of target lesion revascularization after drug-eluting stent. *J Cardiol.* 2007; 49: 63-7.
 32. Virmani R, Liistro F, Stankovic G, Di Mario C, Montorfano M, Farb A, et al. Mechanism of late in-stent restenosis after implantation of a paclitaxel derivative-eluting polymer stents system in humans. *Circulation.* 2002; 106: 2649-51.
 33. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FQ, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 193-202.
 34. Toutouzas K, Colombo A, Stefanadis C. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J.* 2004; 35: 1679-87.
 35. Ljsselmuiden AJ, Serruys PW, Scholte A, Kiemeneij F, Slagboom T, Wieken LR, et al. Direct coronary stent implantation does not reduce incidence of in-stent restenosis or major adverse cardiac events. *Eur Heart J.* 2003; 24: 421-9.
 36. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F. Immunosuppressive therapy for the prevention of restenosis after coronary artery stent implantation (IMPRESS Study). *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 1935-42.
 37. Sousa AGMR, Costa Júnior JR, Moreira A, Cano MN, Andrade GAM, Abizaid AAC, et al. Evolução clínica tardia dos stents farmacológicos: segurança e eficácia até cinco anos do registro DESIRE. *Rev Bras Cardiol Invas.* 2007; 15 (3): 221-7.
 38. Ramsdale DR, Rao A, Asghar O, Ramsdale KA, McKay E. Late outcomes after drug-eluting stent implantation in "real-world" clinical practice. *J Invasive Cardiol.* 2008; 20 (10): 493-500.
 39. Roy P, Buch AN, Javaid A, Okabe T, Raya V, Pinto Slottow TL, et al. Impact of "off-label" utilization of drug-eluting stents on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2008; 101 (3): 293-9.
 40. Jeremias A, Ruisi CP, Kirtane AJ, Lee T, Sylvia B, Pinto DS, et al. Differential outcomes after sirolimus-eluting stent implantation: comparing on-label versus off-label patients in the 'real world' Coron Artery Dis. 2008; 19 (2): 111-5.
 41. Applegate RJ, Sacrinty MT, Kutcher MA, Santos RM, Gandhi SK, Baki TT, et al. "Off-label" stent therapy 2-year comparison of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51 (6): 607-14.