

Reestenose Clínica de Stent Coronariano: Seguimento após Tratamento com Análise de Desfechos Clínicos

Clinical Coronary In-Stent Restenosis Follow-Up after Treatment and Analyses of Clinical Outcomes

Barbara Campos Abreu Marino^{1,3}, Guilherme Abreu Nascimento², Walter Rabelo³, Marcos Antônio Marino², Roberto Luiz Marino³, Antonio Luiz Pinho Ribeiro^{1,4,5}

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Adulto. Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)¹, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil; Departamento de Cardiologia Intervencionista do Hospital Madre Teresa², Belo Horizonte, Minas Gerais; Departamento de Cardiologia do Hospital Madre Teresa³, Belo Horizonte, Minas Gerais; Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)⁴, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil; Divisão de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular, Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)⁵. Belo Horizonte, Minas Gerais – Brasil

Resumo

Fundamento: A Reestenose Intrastent Clínica (RISC) é a principal limitação da angioplastia coronariana com implante de stent.

Objetivo: Descrever as características clínicas e angiográficas da RISC e os desfechos em seguimento de pelo menos doze meses após seu diagnóstico e tratamento.

Métodos: Em 110 pacientes consecutivos com RISC, analisaram-se a apresentação clínica, as características angiográficas, o tratamento e os desfechos primário combinado (morte cardiovascular, Infarto Agudo Miocárdio não fatal [IAM]) e secundário combinado (angina instável com internação, revascularização de vaso alvo e lesão alvo) em seguimento mínimo de um ano.

Resultados: A média de idade da amostra foi de 61 ± 11 anos (68,2% do sexo masculino). A apresentação clínica foi como Síndrome Coronariana Aguda (SCA) em 62,7%, com RISC proliferativa em 34,5% dos casos. O tratamento realizado foi o implante de Stent Farmacológico (SF) em 36,4%; de Stent Não Farmacológico (SNF) em 23,6%; cirurgia de revascularização em 18,2%; angioplastia por balão em 15,5%; e tratamento clínico em 6,4%. Com seguimento mediano de 19,7 meses, o desfecho primário ocorreu em 18 pacientes, com seis (5,5%) óbitos e 13 (11,8%) IAM, e o secundário em 24 pacientes. Foram preditores de desfecho primário a RISC em SF (HR = 4,36; [1,44 - 12,85], $p = 0,009$) e o tratamento clínico da RISC (HR = 10,66, [2,53 - 44,87], $p = 0,001$). O tratamento da RISC com SNF (HR = 4,08 [1,75 - 9,48], $p = 0,001$) e tratamento clínico (HR = 6,29 [1,35 - 29,38], $p = 0,019$) foram preditores do desfecho secundário.

Conclusão: A RISC se apresenta como SCA na maioria dos casos e os pacientes apresentam elevada frequência de eventos adversos durante o seguimento de médio prazo. (Arq Bras Cardiol. 2015; 104(5):375-386)

Palavras-chave: Infarto do Miocárdio; Stents; Oclusão de Enxerto Vascular; Reestenose Coronária; Isquemia Miocárdica.

Abstract

Background: Clinical in-stent restenosis (CISR) is the main limitation of coronary angioplasty with stent implantation.

Objective: Describe the clinical and angiographic characteristics of CISR and the outcomes over a minimum follow-up of 12 months after its diagnosis and treatment.

Methods: We analyzed in 110 consecutive patients with CISR the clinical presentation, angiographic characteristics, treatment and combined primary outcomes (cardiovascular death, nonfatal acute myocardial infarction [AMI]) and combined secondary (unstable angina with hospitalization, target vessel revascularization and target lesion revascularization) during a minimal follow-up of one year.

Results: Mean age was 61 ± 11 years (68.2% males). Clinical presentations included acute coronary syndrome (ACS) in 62.7% and proliferative ISR in 34.5%. CISR was treated with implantation of drug-eluting stents (DES) in 36.4%, bare metal stent (BMS) in 23.6%, myocardial revascularization surgery in 18.2%, balloon angioplasty in 15.5% and clinical treatment in 6.4%. During a median follow-up of 19.7 months, the primary outcome occurred in 18 patients, including 6 (5.5%) deaths and 13 (11.8%) AMI events. Twenty-four patients presented a secondary outcome. Predictors of the primary outcome were CISR with DES (HR = 4.36 [1.44–12.85]; $p = 0.009$) and clinical treatment for CISR (HR = 10.66 [2.53–44.87]; $p = 0.001$). Treatment of CISR with BMS (HR = 4.08 [1.75–9.48]; $p = 0.001$) and clinical therapy (HR = 6.29 [1.35–29.38]; $p = 0.019$) emerged as predictors of a secondary outcome.

Conclusion: Patients with CISR present in most cases with ACS and with a high frequency of adverse events during a medium-term follow-up. (Arq Bras Cardiol. 2015; 104(5):375-386)

Keywords: Myocardial Infarction; Stents; Graft Occlusion, Vascular; Coronary Restenosis; Myocardial Ischemia.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Barbara Campos Abreu Marino •
Maranhão 1007, 601, Funcionários. CEP 30150331, Belo Horizonte, MG – Brasil.
E-mail: barbaraamarino@cardiol.br; barbaraamarino@gmail.com
Artigo recebido em 01/09/2014; revisado em 22/10/2014; aceito em 04/11/2014.

DOI: 10.5935/abc.20140216

Introdução

Desde a primeira angioplastia feita por Andreas Gruentzig em 1977, e apesar do aprimoramento técnico e farmacológico, a reestenose é a principal limitação da cardiologia intervencionista^{1,2}. A introdução dos *stents* reduziu a taxa da reestenose, pois eliminou a retração elástica e o remodelamento crônico negativo, mas não a aboliu, pois ainda persiste a hiperplasia neointimal³.

A Reestenose Intrastent Clínica (RISC) é definida como a presença de sintomas de isquemia miocárdica e/ou provas funcionais indicando presença de isquemia, após uma Intervenção Coronariana Percutânea (ICP), associada à comprovação por coronariografia de estenose maior ou igual a 50% no local do vaso previamente tratado, intrastent ou nos cinco milímetros proximais ou distais, com necessidade de um novo procedimento de revascularização para a lesão-alvo⁴. A taxa de RISC é em torno de 10% - 15%^{5,6} e a RIS angiográfica ocorre em taxas maiores, de até 50%⁷⁻¹⁰.

Nesse contexto, os *Stents* Farmacológicos (SF) foram desenvolvidos para retardar ou eliminar a resposta vascular a injúria causada pelo metal. O uso dos SF causou redução na taxa de reestenose para cerca de 6%¹¹⁻¹³, e esses resultados são mantidos em seguimento de curto e longo prazo^{14,15}.

A RISC pode se apresentar como Síndrome Coronariana Aguda (SCA), com morbidade e mortalidade aumentadas^{2,16,17}; entretanto, há escassez na literatura de dados sobre a evolução clínica dos pacientes após o tratamento da RISC. O objetivo deste estudo é relatar as características clínicas e angiográficas da RISC e os desfechos dos pacientes em seguimento de pelo menos doze meses após seu diagnóstico e tratamento.

Métodos

Desenho

Trata-se de coorte de pacientes admitidos consecutivamente no Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Hospital Madre Teresa, em Belo Horizonte, no período de 1º de janeiro de 2009 a 30 de abril de 2011, que se apresentaram com RISC. Os pacientes foram seguidos por pelo menos doze meses após o evento e tratamento da RISC.

Aspectos éticos

O trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa das instituições envolvidas, número 397/11, em consonância com a Declaração de Helsinkí e Resolução 196/96. Todos os pacientes forneceram consentimento informado para a participação no estudo.

Seleção dos pacientes

Foram incluídos todos os pacientes com idade \geq 18 anos que se apresentaram no Hospital Madre Teresa após o primeiro episódio de RISC, no período de 1º de janeiro de 2009 a 30 de abril de 2011, e que foram tratados na instituição. Os critérios de exclusão foram reestenose em enxertos arteriais ou venosos e pacientes com segunda RISC (re-reestenose).

Foram selecionados inicialmente 119 pacientes que se apresentaram com RISC no período citado, dos quais

foram excluídos nove pacientes: quatro com reestenose em enxerto venoso (ponte de safena) e cinco com re-reestenose. A amostra final do estudo foi constituída de 110 pacientes. O desfecho foi aferido em todos os pacientes e não houve perdas.

Caracterização da reestenose

A RISC foi definida como a presença de sintomas de isquemia miocárdica ou provas funcionais positivas para isquemia miocárdica, após uma intervenção coronariana percutânea, associada à comprovação de presença de uma nova estenose maior ou igual a 50% no local do vaso previamente tratado, intrastent ou nos cinco milímetros proximais ou distais, com necessidade de um novo procedimento de revascularização para a lesão-alvo⁴.

Fatores de risco, comorbidades e medicações

As características clínicas basais dos pacientes se limitaram às informações descritas nos prontuários. Foram analisados os antecedentes pessoais: IAM prévio, Cirurgia de Revascularização do Miocárdio (CRVM) prévia, Fração de Ejeção (FEVE) conhecida ao Ecocardiograma (ECO), medicação em uso na admissão e os fatores de risco para doença cardiovascular: idade, sexo, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), dislipidemia, Diabete Melito (DM), tabagismo, História Familiar (HF) positiva para Doença Arterial Coronariana (DAC) e Insuficiência Renal Crônica não dialítica (IRC). A medicação avaliada foi o uso de Ácido Acetilsalicílico (AAS), tienopiridínico (clopidogrel), betabloqueador, Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA), Bloqueador do Receptor da Angiotensina II (BRA), nitrato, bloqueador do canal de cálcio e estatina.

Para indicar a presença da maior parte dos fatores de risco utilizou-se a morbidade referida. A HAS foi considerada se relatada pelo paciente ou em uso de medicação anti-hipertensiva; a dislipidemia foi positiva se relatada pelo paciente ou em uso de medicação hipolipemiante ou ainda por exame complementar realizado. Foi considerado DM quando em uso de medicação, com distinção entre os pacientes em uso de medicamentos hipoglicemiantes orais e insulina. O tabagismo foi considerado positivo para o paciente fumante regular até a data da coleta dos dados.

Aferida a creatinina basal dos pacientes, o nível elevado de creatinina foi considerado quando creatinina \geq 1,5 mg/dL. Foi considerada HF positiva quando parente de primeiro grau do sexo masculino apresentou IAM com idade \leq 55 anos e parente de primeiro grau do gênero feminino apresentou IAM com idade \leq 65 anos. Além disso, foi analisado se o paciente internou-se pelo Sistema Único de Saúde (SUS) ou pela saúde suplementar.

Apresentação clínica e tratamento

Foram avaliadas as formas de apresentação clínica, o tempo médio para a ocorrência da RISC, se a RISC ocorreu após implante de *stent* convencional (SNF) ou de *Stent* Farmacológico (SF), o tratamento realizado, as características angiográficas da RISC e os desfechos ocorridos em doze meses da data de apresentação clínica.

A forma de apresentação foi classificada em seis categorias: assintomático com teste isquêmico positivo, Insuficiência Cardíaca (ICC), angina estável, Angina Instável (AI), Infarto Agudo do Miocárdio Sem Supradesnivelamento do Segmento ST (IAMSSST) e Infarto Agudo do Miocárdio Com Supradesnivelamento do Segmento ST (IAMCSST).

O tempo médio para RISC foi aferido em meses entre o tempo do implante do *stent* e apresentação clínica.

O tratamento realizado se dividiu em cinco tipos: Intervenção Percutânea (ICP) com implante de SNF, ICP com implante de SF, ICP com balão, CRVM e tratamento clínico.

Seguimento e desfechos

Os desfechos primários foram os Eventos Cardíacos Maiores (ECAM), definidos como: morte cardiovascular e IAM não fatal, com inclusão dos eventos periprocedimentos. O desfecho secundário foi à combinação de AI documentada com necessidade de internação, Revascularização do Vaso Alvo (RVA) e Revascularização da Lesão Alvo (RLA).

O desfecho foi aferido inicialmente por contato telefônico feito no tempo de pelo menos um ano após o tratamento da RISC. Na presença de evento foi realizada uma visita presencial. Todos os eventos foram confirmados com documentação, incluindo a revisão de prontuários, exames laboratoriais e eletrocardiograma. No caso de óbito foi conferido o atestado de óbito. Na ocorrência de mais de um evento durante o seguimento foi considerado apenas o desfecho que ocorreu primeiro.

Os óbitos foram classificados como cardíacos e não cardíacos¹⁸. O IAM não fatal foi definido pela presença de pelo menos dois dos seguintes critérios: quadro clínico de dor torácica, presença de nova onda Q patológica em duas ou mais derivações eletrocardiográficas contíguas ou elevação de marcadores de necrose miocárdica¹⁸. Foi considerada como AI a classe IIIB de Braunwald documentada, definida como angina instável primária, aguda com um ou mais episódios nas últimas 48 horas¹⁹ e com necessidade de internação hospitalar. Foram definidas como RLA as reintervenções por recorrência da lesão dentro do *stent* implantado no procedimento-índice ou no segmento vascular, que incluía os 5 mm proximais e 5 mm distais ao *stent*. A RVA foi definida como reintervenção percutânea ou cirúrgica para revascularização do vaso tratado.

Análise angiográfica

A análise angiográfica foi realizada por dois hemodinamistas independentes e experientes, com um sistema digital previamente validado (Philips XCelera PACS, Amsterdã, Holanda) sem informações sobre o caso. Na ocorrência de discordância, foi feita a avaliação por um terceiro hemodinamista, sendo considerada a classificação final.

Os dados angiográficos analisados foram a localização arterial da reestenose, a classificação da reestenose segundo Mehran e cols.²⁰, o fluxo TIMI pré-procedimento²¹, presença de lesões significativas (maior ou igual a 50% no Tronco de Coronária Esquerda (TCE) ou maiores ou iguais a 70% em outros vasos) e a ventriculografia semiquantitativa.

A classificação de Mehran e cols.²⁰ divide a RIS em quatro tipos: tipo I - focal (< 10 mm de comprimento); tipo II - difusa (> 10 mm de comprimento, mas restrita ao *stent*); tipo III - proliferativa (> 10 mm com invasão das margens do *stent*); e tipo IV - oclusiva (reestenose se apresenta como oclusão total).

O fluxo TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction)²¹ foi classificado em TIMI 0: sem opacificação após o ponto de obstrução; TIMI 1: sem opacificação da porção terminal do vaso (penetração sem perfusão); TIMI 2: opacificação completa do vaso, porém em velocidade inferior a vasos adjacentes; e TIMI 3: opacificação total do vaso em velocidade igual dos vasos adjacentes.

A ventriculografia semiquantitativa foi classificada em normal; disfunção leve; disfunção moderada; e disfunção grave.

Análise estatística

As variáveis contínuas são apresentadas como médias \pm Desvio Padrão (DP) ou medianas (intervalo interquartil) e as variáveis categóricas como frequências (%). A normalidade da distribuição das variáveis contínuas foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As características clínicas e angiográficas dos pacientes com desfecho e sem desfecho foram comparadas com o teste qui-quadrado, exato de Fisher, teste t ou Mann-Whitney, de acordo com o tipo da variável e sua distribuição. O valor de p bicaudal < 0,05 foi considerado significativo estatisticamente. A curva de sobrevivência acumulada foi feita com método de Kaplan-Meier, e a taxa dos eventos foi comparada usando o teste de *log-rank*. A análise univariada e multivariada com o modelo de riscos proporcionais de Cox foi utilizada para determinar a contribuição das variáveis independentes. As variáveis que entraram no modelo proporcional de Cox final foram as que apresentaram $p < 0,10$ na análise univariada. Todas as análises foram realizadas com o SPSS versão 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Resultados

A população do estudo consistiu de 110 pacientes com RISC, seguidos por $19,5 \pm 10,2$ (mediana 19,7) meses, mínimo de 12 meses e máximo de 38 meses (gráfico 1). As características clínicas e angiográficas gerais e dos grupos com e sem desfecho primário se encontram na tabela 1; ocorreu diferença estatística entre os grupos apenas em relação ao tratamento medicamentoso com nitrato ($p < 0,001$).

A amostra consistiu de 75 (68,2%) pacientes do sexo masculino, com média de idade de 61 (± 11), a idade mínima foi de 37 e a máxima, de 87 anos. Em relação ao tratamento realizado, ocorreu o predomínio do implante de SF (40 pacientes, 36,4%), seguido do implante de SNF em 26 (23,6%), CRVM em 20 (18,2%), ICP por balão em 17 (15,5%) e tratamento clínico em sete (6,4%) (Tabela 2). A evolução dos pacientes submetidos a CRVM foi sem complicações em 17 dos casos, mas dois pacientes apresentaram IAM no pós-operatório e um acidente vascular cerebral. Não ocorreram óbitos hospitalares relacionados aos procedimentos de tratamento da RIS clínica.

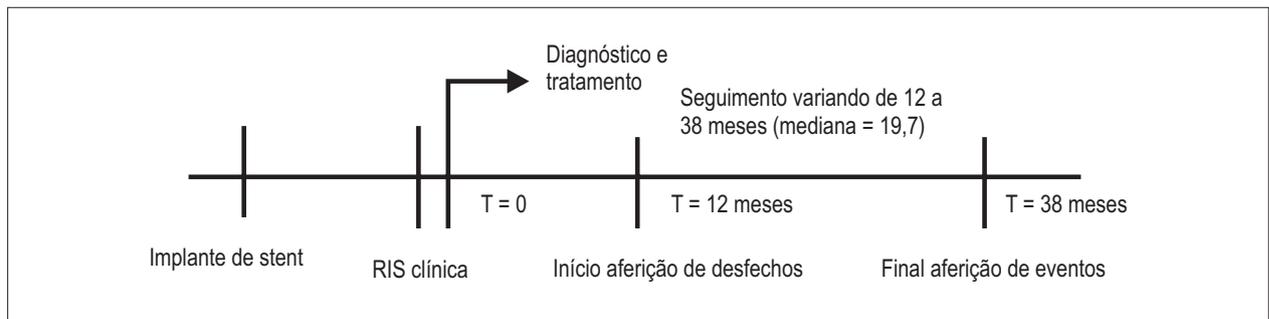


Gráfico 1 – Desenho do estudo dos pacientes com RISC após tratamento. RISC: reestenose intrastent clínica; T: tempo.

Cinquenta e quatro (49,1%) pacientes eram de saúde suplementar e 56 (50,9%), do SUS. A análise do tipo de tratamento em relação ao SUS ou saúde suplementar mostrou que no SUS predominou o tratamento com SNF (21,8% vs. 1,8%), e na saúde suplementar predominou o tratamento com SF (34,5% vs. 1,8%).

A mediana do tempo entre o implante de *stent* e a ocorrência da RISC foi de 13,5 (4,7 - 55) meses. Quanto à classificação angiográfica, a RIS proliferativa (tipo III) ocorreu em 38 (34,5%), seguida da RIS difusa (tipo II) em 36 (32,7%) dos casos.

A principal forma de apresentação clínica foi a Síndrome Coronariana Aguda (SCA), que ocorreu em 69 pacientes (62,7%), com 50 (45,5%) dos pacientes com AI, seguido de 14 (12,8%) casos de IAMSSST e 5 (4,5%) de IAMCSST. Os demais pacientes se apresentaram com angina estável em 31 (28,2%) dos casos, assintomáticos com teste positivo e ICC em 5 (4,5%) casos cada. Em relação à forma de apresentação clínica e à origem do paciente (SUS ou saúde suplementar), a SCA ocorreu em 35,5% dos pacientes do SUS e em 27,3% dos de saúde suplementar ($p = 0,643$).

O desfecho foi aferido em todos os pacientes e não ocorreram perdas. Dezoito (16,4%) pacientes tiveram ECAM, com IAM não fatal em 13 (11,8%) e óbito cardiovascular em 6 (5,5%) dos casos. Um paciente apresentou dois eventos primários, foi considerado o que ocorreu primeiro. O desfecho secundário ocorreu em 24 (21,8%) casos, com 13 (11,8%) de angina instável com necessidade de reinternação e a RVA e RLA em 11 (10%) dos pacientes (Tabela 2).

Durante o seguimento ocorreram 6 (5,5%) óbitos e 13 (11,8%) IAM não fatais. Todos os óbitos foram cardiovasculares, não ocorreram óbitos relacionados aos procedimentos de intervenção cirúrgica ou percutânea e dois infartos ocorreram após CRVM e um após ICP.

Os SNF ocorreram em 98 (89,1%) e o SF em 12 (10,9%), e no grupo de pacientes com desfecho primário, 13 (72,2%) tiveram RIS em SNF e 5 (27,8%), RIS em SF; e no grupo com desfecho secundário, 20 (83,3%) RIS em SNF, e 4 (16,7%), RIS de SF.

As características clínicas e angiográficas iniciais do grupo de pacientes com e sem desfecho secundário se encontram na tabela 3.

As variáveis selecionadas na análise univariada foram a RISC em SF (HR = 4,36; IC 95% 1,53 - 12,41; $p = 0,006$), o

tratamento clínico da RISC (HR = 6,71; IC 95% 1,90 - 23,7; $p = 0,003$), o DM insulínico (HR = 2,71; IC 95% 0,96 - 7,63; $p = 0,058$) e o gênero masculino (HR = 0,38; IC 95% 0,15 - 0,97; $p = 0,043$). Na análise multivariada, a RISC em SF (HR = 4,36; IC 95% 1,44 - 12,85; $p = 0,009$) e o tratamento clínico da RISC (HR = 10,66; IC 95% 2,53 - 44,87; $p = 0,001$) permaneceram como fatores de risco independentes para morte ou IAM não fatal. (ECAM) (Tabelas 4, Gráficos 2 e 3).

Em relação ao desfecho secundário, na análise univariada foram selecionados o tratamento clínico da RISC (HR = 6,46; IC 95% 1,22 - 34,00; $p = 0,028$) e tratamento da RISC com SNF (HR = 4,18; IC 95% 1,46 - 11,89; $p = 0,007$). Esses fatores permaneceram na análise multivariada como preditores independentes de risco para desfecho combinado de AI com reinternação, RVA e RLA, o tratamento clínico da RISC com HR = 6,29; IC 95% 1,35 - 29,38; $p = 0,019$ e o tratamento da RISC com implante SNF (HR = 4,08; IC 95% 1,75 - 9,48; $p = 0,001$) (Tabela 4, Gráfico 4).

Discussão

Em um contexto de prática clínica rotineira, este estudo demonstrou, no seguimento tardio de pacientes com diagnóstico da RIS clínica, um aumento do risco de morte ou IAM não fatal naqueles nos quais a RIS ocorreu em SF e nos que permaneceram em tratamento clínico. Além disso, observou-se aumento do risco de AI com reinternação ou de revascularização nos pacientes tratados com novo implante de SNF e nos que permaneceram em tratamento clínico.

Em nosso estudo, a principal forma de apresentação clínica encontrada foi a SCA, tanto no grupo geral (62,7%) quanto nos pacientes com desfechos primário (61,1%) e secundário (70,8%), com predomínio da AI em ambos os grupos, seguido por IAMSSST e IAMCSST. Estudos anteriores já haviam demonstrado que a RIS clínica não é um evento benigno, apresentando-se como IAM ou AI na maioria dos casos, tanto para o SNF como para o SF^{7,16,17,21}. Embora a apresentação como SCA tenha sido associada a maior incidência de eventos cardiovasculares adversos, reestenose angiográfica e novos procedimentos de revascularização em estudos prévios²²⁻²⁴, em nosso estudo, tal associação não foi encontrada, talvez pela amostra reduzida.

Tabela 1 – Características clínicas e angiográficas na apresentação dos pacientes com RISC com e sem desfecho primário

	Todos pacientes (n = 110)	Com desfecho (n = 18)	Sem desfecho (n = 92)	p
Idade (anos)	61 ± 11	61 ± 12	61 ± 10	0,93
Gênero masculino	75 (68,2)	9 (50,0)	66 (71,7)	0,70
SUS	56 (50,9)	10 (55,6)	46 (50,0)	0,66
RISC em SF	12 (10,9)	5 (27,8)	7 (7,6)	0,26
Tempo RISC (meses)*	13,5 (4,7 - 55)	11,0 (5 - 28)	20 (4 - 65)	0,79
Apresentação clínica				
ICC	5 (4,5)	2 (11,1)	3 (3,3)	
Assintomático e teste positivo	5 (4,5)	0	5 (5,4)	
Angina estável	31(28,2)	5 (27,8)	26 (28,3)	0,93
Angina instável	50 (45,5)	7 (38,9)	43 (46,7)	
IAMSSST	14 (12,8)	4 (22,2)	10 (10,9)	
IAMCSST	5 (4,5)	0	5 (5,4)	
Hipertensão	98 (89,1)	18 (100)	80 (87)	0,21
Dislipidemia	100 (90,9)	17 (94,4)	83 (90,2)	0,77
Tabagismo	15 (13,6)	2 (11,1)	13 (14,1)	0,72
Diabete Melito (DM)	40 (36,4)	9 (50)	61 (33,7)	0,18
DM insulina	17 (15,5)	5 (27,8)	12 (13)	0,15
Creatinina basal (mg/dL)	1,0 (0,8 - 1,2)	1,0 (0,8 - 1,2)	1,1 (0,8 - 1,15)	0,84
Creatinina ≥ 1,5 mg/dL	9 (8,2)	3 (16,7)	6 (6,5)	0,12
IAM prévio	68 (61,8)	14 (77,8)	54 (58,7)	0,19
CRVM prévio	18 (16,4)	3 (16,7)	15 (16,3)	0,97
HF positiva	23 (20,9)	5 (27,8)	18 (19,6)	0,52
FEVE (%)	54 (40-63)	45 (38-63)	57 (40 - 63)	0,36
Tratamento da reestenose				
CRVM	20 (18,2)	2 (11,1)	18 (19,6)	
ICP SF	40 (36,4)	6 (33,3)	34 (37)	
ICP SNF	26 (23,2)	4 (22,2)	22 (23,9)	0,37
ICP balão	17 (15,5)	3 (16,7)	14 (15,2)	
Tratamento clínico	7 (6,4)	3 (16,7)	4 (4,3)	
Localização arterial RIS				
Descendente anterior	58 (52,7)	10 (55,6)	48 (52,2)	
Circunflexa	20 (18,2)	4 (22,2)	16 (17,4)	0,76
Coronária direita	30 (27,3)	4 (22,2)	26 (28,3)	
Tronco coronária esquerda	2 (1,8)	0	2 (2,2)	
TIMI fluxo pré-procedimento				
TIMI 0 ou 1	12 (10,9)	18 (11,1)	10 (10,9)	
TIMI 2	13 (11,8)	4 (22,2)	9 (9,8)	0,37
TIMI 3	85 (77,3)	12 (66,7)	73 (79,3)	
Tipo de RIS†				
Focal	25 (22,7)	4 (22,2)	21 (22,8)	
Difusa	36 (32,7)	5 (27,8)	31 (33,7)	0,95
Proliferativa	38 (34,5)	7 (38,9)	31 (33,7)	
Oclusiva	11 (10,0)	2 (11,1)	9 (9,8)	

Continuação

FEVE semiquantitativa				
VE normal	12 (10,9)	1 (5,6)	11 (12,0)	
VE disfunção leve	20 (18,2)	5 (27,8)	15 (16,5)	0,64
VE disfunção moderada	34 (30,9)	4 (22,2)	30 (32,6)	
VE disfunção grave	36 (32,7)	7 (38,9)	29 (31,5)	
Outros vasos \geq 70†	46 (41,8)	8 (44,4)	38 (41,3)	0,80
Medicação após tto RIS				
AAS	109 (99,1)	18 (100)	91 (98,9)	0,65
Clopidogrel	98 (82,7)	17 (94,4)	74 (80,4)	0,19
Betabloqueador	91 (82,7)	14 (77,8)	77 (83,7)	0,51
IECA	43 (39,1)	7 (38,9)	36 (39,1)	0,98
BRA	28 (25,5)	3 (16,7)	25 (27,2)	0,55
Bloqueador canal cálcio	7 (6,4)	1 (5,6)	6 (6,5)	0,89
Nitrato	17 (15,5)	9 (50)	8 (8,7)	0,00
Estatina	109 (99,1)	18 (100)	91 (98,9)	0,65

Variáveis quantitativas são apresentadas como médias e \pm desvio padrão, mediana (intervalo interquartil) e variáveis qualitativas apresentadas como número absoluto (%). * tempo entre o implante do stent e a apresentação da RIS. † Classificação da reestenose segundo Mehran. ‡ Outros vasos além da artéria com reestenose com lesão \geq 70%. RISC: reestenose intrastent clínica; ECAM: eventos cardiovasculares maiores; SUS: sistema único de saúde; DM: diabetes mellito; RIS: reestenose intrastent; IAM: infarto agudo do miocárdio; CRVM: cirurgia de revascularização do miocárdio; HF: história familiar; FEVE: fração de ejeção; ICP: intervenção coronariana percutânea; SF: stent farmacológico; SNF: stent convencional; IAMCSST: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; IAMSSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) fluxo; VE: ventrículo esquerdo; tto: tratamento; AAS: ácido acetilsalicílico; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador receptor da angiotensina II.

Na amostra avaliada, ocorreu predomínio da classificação angiográfica da RIS de padrão proliferativo - tipo III (34,5%), seguido pelo padrão difuso - tipo II (32,7%). Embora seja descrito que a classificação angiográfica da RIS segundo Mehran²⁰ tem importância prognóstica e implicações terapêuticas, pois a taxa de recorrência da reestenose está condicionada pelo padrão angiográfico, com maiores taxas de nova revascularização nas lesões difusas - tipo II (em torno de 34,5%) e nas lesões proliferativas - tipo III (em torno de 50%), não encontramos relação entre o padrão angiográfico e o desfecho primário ou secundário.

Um dos achados mais significativos deste estudo é a constatação de maior risco de morte (HR = 4,36) ou novo IAM não fatal (HR = 4,36) em pacientes com RIS clínica em SF, quando comparados aos SNF, mesmo após análise multivariada. Esse achado é relevante, já que a principal vantagem dos SF é reduzir as taxas de RIS e de nova revascularização, o que ampliou, nos últimos anos, as indicações da ICP com abordagem de lesões mais complexas e em pacientes com mais comorbidades^{11,25}. Já foi reconhecido em estudos anteriores que a RIS de SF representa maior gravidade, com elevadas taxas de ECAM e de novas intervenções, pela maior dificuldade em sua abordagem^{26,27}. Seu tratamento ainda não está definido, com uma série de opções disponíveis: ICP com balão, implante de SNF, SF com mesmo fármaco ou com fármaco diferente, balão farmacológico e CRVM²⁸⁻³². Dessa forma, embora menos frequente, sua ocorrência está associada a piores desfechos em relação a RIS de SNF³³⁻³⁵. No entanto, não avaliamos os

critérios para indicação inicial da implantação do SF, o que pode ser devido a maior gravidade das lesões e ter interferido em nosso resultado.

Nos SF há um atraso na endotelização e persiste o processo inflamatório causado pela droga antiproliferativa, com a RIS ocorrendo mais tardiamente, em torno de doze meses após o implante¹¹. Novos estudos clínicos e histológicos com SF têm demonstrado evidências de um crescimento neointimal contínuo e tardio por um processo de hiperplasia neointimal associado a alterações ateroscleróticas no local do stent, denominado neoaterosclerose³⁶. Nesse contexto, os stents bioabsorvíveis parecem ser uma estratégia terapêutica atrativa, uma vez que impedem o tecido neointimal, sem adição de mais estruturas de metal na parede do vaso³⁷.

A permanência em tratamento clínico após o diagnóstico de RIS clínica, quando comparado a outras formas de tratamento, esteve associado a elevado risco de desfechos desfavoráveis: um risco maior que dez vezes (HR = 10,62) de morte ou novo IAM do que as outras formas de tratamento, e seis vezes maior (HR = 6,28) para a ocorrência de AI com reinternação ou nova revascularização (RVA e RLA). Os 7 (6,4%) pacientes após diagnóstico da RIS que permaneceram em tratamento clínico não foram submetidos a novo procedimento de revascularização por impossibilidade técnica. Nossos resultados corroboram os achados de Gottschall e cols.³⁸, que descreveram que os pacientes com RISC não tratados com um novo procedimento de revascularização, e que permaneceram em

Tabela 2 – Desfecho dos pacientes com RISC em pelo menos doze meses de seguimento

Desfechos	N(%)
Desfecho primário*(ECAM)	18 (16,4)
IAM não fatal	13 (11,8)
IAM Q	4
IAM não Q	9
Óbito cardiovascular	6 (5,5)
Desfecho secundário†	24 (21,8)
RVA	11 (10)
RLA	3 (2,7)
RVA+RLA	11 (10)
Angina instável c/ reinternação	13 (11,8)

*A soma dos desfechos primários individuais é 19, 18 pacientes tiveram eventos e um paciente teve dois eventos. †A soma dos desfechos secundários individuais é 27, três pacientes tiveram dois eventos, RVA e RLA. As variáveis qualitativas apresentadas como número (%). RISC: reestenose intrastent clínica; ECAM: eventos cardíacos maiores; IAM: infarto agudo do miocárdio; IAM Q: infarto agudo do miocárdio Q; IAM não Q: infarto agudo do miocárdio não Q, RLA: revascularização da lesão alvo; RVA: revascularização vaso alvo; RVA+RLA: revascularização do vaso alvo + revascularização da lesão alvo.

tratamento clínico, em longo prazo apresentaram maiores taxas de ECAM (morte, IAM e CRVM), que em comparação com os pacientes foram submetidos a nova revascularização.

Em relação ao tratamento da RISC e os eventos secundários, tivemos uma inferioridade do tratamento com SNF ou clínico contra o implante de SF, balão ou tratamento cirúrgico. O tratamento da RISC com SNF esteve associado com um risco quatro vezes maior (HR = 4,08) de AI com reinternação ou de nova revascularização (RVA e RLA) em relação aos outros tratamentos. Esses resultados estão em concordância com o estado da arte da cardiologia intervencionista, já que a principal vantagem do SF é exatamente a prevenção de novas intervenções.

O perfil dos pacientes que permaneceram em tratamento clínico não difere muito do dos pacientes do grupo geral, com média de idade 58,86 (\pm 5,6) anos; predomínio do sexo masculino (85,7%); todos eram HAS e dislipidêmicos; tabagismo em 28,6% dos casos; DM insulino dependente em 42,9%; CRVM prévio em 14,3%. A apresentação como SCA nesse grupo ocorreu em 71,4% dos pacientes, com 57,1% como AI e 14,3% como IAMSSST. Não ocorreu apresentação clínica como IAMCSST. No entanto, ao analisarmos a presença de IAM prévio, vemos que ele ocorreu em 71,4% dos pacientes desse grupo, o que difere do grupo geral, e que 71,4% dos pacientes que tiveram essa forma de tratamento eram do SUS, porém sem significância estatística.

A escolha da angina instável IIIB de Braunwald com necessidade de internação como desfecho secundário deve-se à maior gravidade dessa, com maior taxa de eventos cardíacos adversos em longo prazo^{39,40}, e a possibilidade de documentação dos eventos com a internação dos pacientes.

Uma peculiaridade do nosso estudo é a diferença na utilização do tipo de *stent* (SF e SNF) para tratamento da RISC de acordo com a origem do paciente, proveniente do sistema público de saúde (SUS) ou da saúde suplementar. A maioria dos pacientes com RISC tratados com SNF era do SUS (21,8% vs. 1,8%), enquanto a maioria dos tratados com SF era de saúde suplementar (34,5% vs. 1,8%). Os dois pacientes do SUS tratados com SF foram em razão de mandado judicial. Tal diferença traduz o fato de os SF não estarem disponíveis para os pacientes do SUS, que são responsáveis por 80% das ICP realizados no Brasil⁴¹, apesar de estar estabelecido na literatura que o implante de novo SNF não é a melhor opção no tratamento da RISC²⁸⁻³⁰. Nosso trabalho fornece mais subsídios para o conhecimento das complicações após o implante do *stent* em nosso meio e pode auxiliar nas decisões dos gestores de saúde quanto ao tratamento da doença coronariana.

O presente estudo apresenta limitações relacionadas ao seu caráter observacional e por ter sido realizado num único centro, com número pequeno de pacientes e eventos, o que justifica intervalo de confiança amplo. Outra limitação foi a não utilização do ultrassom intracoronariano (IVUS) na análise angiográfica da RIS. Entretanto, como ressaltado anteriormente, são escassas as informações sobre o curso evolutivo após a RISC, de modo que nossos resultados contribuem para o conhecimento nessa área.

Conclusão

Em conclusão, constatamos que, em nossa amostra, a principal forma de apresentação da RISC é a SCA. No acompanhamento clínico de longo prazo foram preditores de eventos cardíacos maiores a permanência em tratamento clínico e a RISC em SF. O tratamento da RISC com implante de SNF e a permanência em tratamento clínico foram preditores de AI com necessidade de internação e nova revascularização. A RISC representa, ainda, um grande desafio na prática médica, com necessidade de realização de novos estudos para se reconhecer os preditores de risco e melhores formas de abordagem terapêutica.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Marino BCA, Marino RL, Ribeiro ALP. Obtenção de dados: Marino BCA, Rabelo W. Análise e interpretação dos dados: Marino BCA, Marino RL, Ribeiro ALP. Análise estatística: Marino BCA, Ribeiro ALP. Redação do manuscrito: Marino BCA, Ribeiro ALP. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Marino BCA, Ribeiro ALP. Análise Angiográficas: Nascimento GA, Marino MA.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de Dissertação de Mestrado de Bárbara Campos Abreu Marino pelo Programa de Pós-graduação da Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Tabela 3 – Características clínicas e angiográficas na apresentação dos pacientes com RISC com e sem desfecho secundário

	Todos pacientes (n = 110)	Com desfecho (n = 24)	Sem desfecho (n = 86)	p
Idade (anos)	61 ± 11	61 ± 12	61 ± 10	0,93
Gênero masculino	75 (68,2)	16 (66,7)	59 (68,6)	0,85
SUS	56 (50,9)	16 (66,7)	40 (46,5)	0,08
RISC em SF	12 (10,9)	4 (16,7)	8 (9,3)	0,24
Tempo RISC (meses)*	13,5 (4,7 - 55)	11 (5,0 - 28)	20 (4,0 - 65)	0,79
Apresentação clínica				
ICC	5 (4,5)	1 (4,2)	4 (4,7)	
Assintomático e teste positivo	5 (4,5)	1 (4,2)	4 (4,7)	
Angina estável	31(28,2)	5 (20,8)	26 (30,2)	0,87
Angina instável	50 (45,5)	11 (45,8)	39 (45,3)	
IAMSSST	14 (12,8)	4 (16,7)	10 (11,6)	
IAMCSST	5 (4,5)	2 (8,3)	3 (3,5)	
Hipertensão	98 (89,1)	23 (95,8)	75 (87,2)	0,21
Dislipidemia	100 (90,9)	24 (100)	76 (88,4)	0,31
Tabagismo	15 (13,6)	2 (11,1)	13 (14,1)	0,72
Diabete Melito (DM)	40 (36,4)	9 (50,0)	61 (33,7)	0,18
DM insulina	17 (15,5)	5 (27,8)	12 (13,0)	0,15
Creatinina basal (mg/dL)	1.0 (0,8 - 1,2)	1.0(0,8 - 1,2)	1.0 (0,8 - 1,1)	0,84
Creatinina ≥ 1,5 mg/dL	9 (8,2)	3 (16,7)	6 (6,5)	0,12
IAM prévio	68 (61,8)	15 (62,5)	53 (61,6)	0,93
CRVM prévio	18 (16,4)	5 (20,8)	13 (15,1)	0,53
HF positiva	23 (20,9)	7 (29,2)	16 (18,6)	0,26
FEVE (%)	54 (40 - 63)	45 (38 - 63)	57 (40 - 63)	0,36
Tratamento da reestenose				
CRVM	20 (18,2)	2 (8,3)	18 (20,9)	
ICP SF	40 (36,4)	5 (20,8)	35 (40,7)	
ICP SNF	26 (23,2)	12 (50,0)	14 (16,3)	0,01
ICP balão	17 (15,5)	3 (12,5)	14 (16,3)	
Tratamento clínico	7 (6,4)	2 (8,3)	5 (5,8)	
Localização arterial RIS				
Descendente anterior	58 (52,7)	7 (29,2)	51 (59,3)	
Circunflexa	20 (18,2)	6 (25)	14 (16,3)	0,03
Coronária direita	30 (27,3)	11 (45,8)	19 (22,1)	
Tronco coronária esquerda	2 (1,8)	0	2 (2,3)	
TIMI fluxo pré-procedimento				
TIMI 0 ou 1	12 (10,9)	1 (4,2)	11 (12,8)	
TIMI 2	13 (11,8)	2 (8,3)	11 (12,8)	0,36
TIMI 3	85 (77,3)	21 (87,5)	64 (74,4)	
Tipo de RIS†				
Focal	25 (22,7)	4 (16,7)	21 (24,4)	
Difusa	36 (32,7)	12 (50,0)	24 (27,9)	0,20
Proliferativa	38 (34,5)	7 (29,2)	31 (36,0)	
Oclusiva	11 (10,0)	1 (4,2)	10 (11,6)	

Continuação

FEVE semiquantitativa

VE normal	12 (10,9)	3 (12,5)	9 (10,5)	
VE disfunção leve	20 (18,2)	6 (25,0)	14 (16,3)	0,55
VE disfunção moderada	34 (30,9)	9 (37,5)	25 (29,1)	
VE disfunção grave	36 (32,7)	5 (20,8)	31 (36,0)	

Variáveis quantitativas são apresentadas como médias e \pm desvio padrão, mediana (intervalo interquartil) e variáveis qualitativas apresentadas como número absoluto (%). * tempo entre o implante do stent e a apresentação da RISC. † Classificação da reestenose segundo Mehran. RISC: reestenose intrastent clínica; ECAM: eventos cardiovasculares maiores; SUS: sistema único de saúde; DM: diabetes melito; RIS: reestenose intrastent; IAM: infarto agudo do miocárdio; CRVM: cirurgia de revascularização do miocárdio; HF: história familiar; FEVE: fração de ejeção; ICP: intervenção coronariana percutânea; SF: stent farmacológico; SNF: stent convencional; IAMCSST: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; IAMSSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) fluxo; VE: ventrículo esquerdo.

Tabela 4 – Análise univariada e multivariada com modelo de risco proporcional de Cox do risco de desfecho primário (ECAM) e secundário nos pacientes com RISC

	HR	Univariada IC 95%	p	HR	Multivariada IC 95%	p
Desfecho primário						
Gênero masculino	0,38	0,15 - 0,97	0,043	0,38	0,13 - 1,05	0,62
DM insulina	2,71	0,96 - 7,63	0,058	1,18	0,38 - 3,61	0,768
RISC em SF	4,36	1,53 - 12,41	0,006	4,36	1,44 - 12,85	0,009
Tratamento clínico da RISC*	6,71	1,90 - 23,7	0,003	10,66	2,53 - 44,87	0,001
Desfecho secundário						
Tratamento clínico da RISC*	6,46	1,22 - 34,00	0,028	6,29	1,35 - 29,38	0,019
Tratamento da RISC com SNF*	4,18	1,46 - 11,89	0,007	4,08	1,75 - 9,48	0,001

RISC: reestenose intrastent clínica; DM: diabetes melito; SF: stent farmacológico; SNF: stent não farmacológico. * Ajustado pelas outras formas de tratamento.

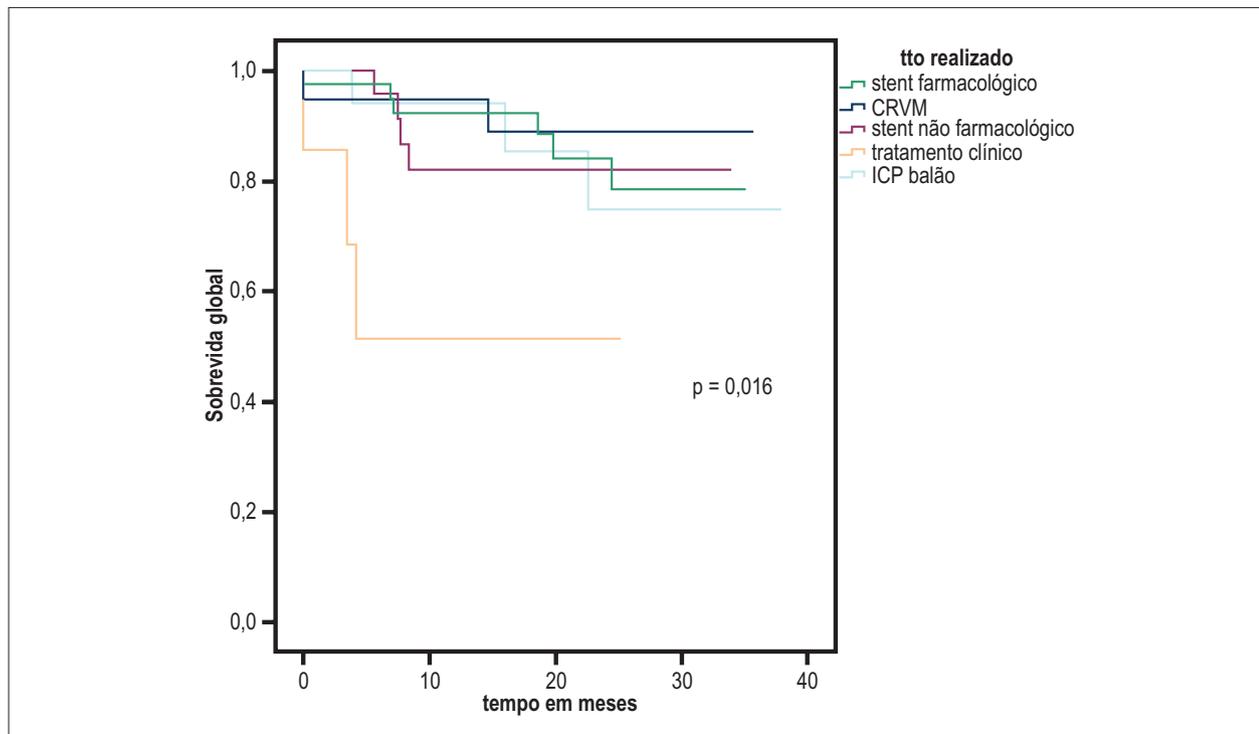


Gráfico 2 – Curva de Kaplan-Meier para mortalidade cardiovascular e infarto não fatal de acordo com tratamento da RISC. Tto realizado: tratamento realizado; CRVM: cirurgia de revascularização do miocárdio; ICP: intervenção coronariana; RISC: reestenose intrastent clínica.

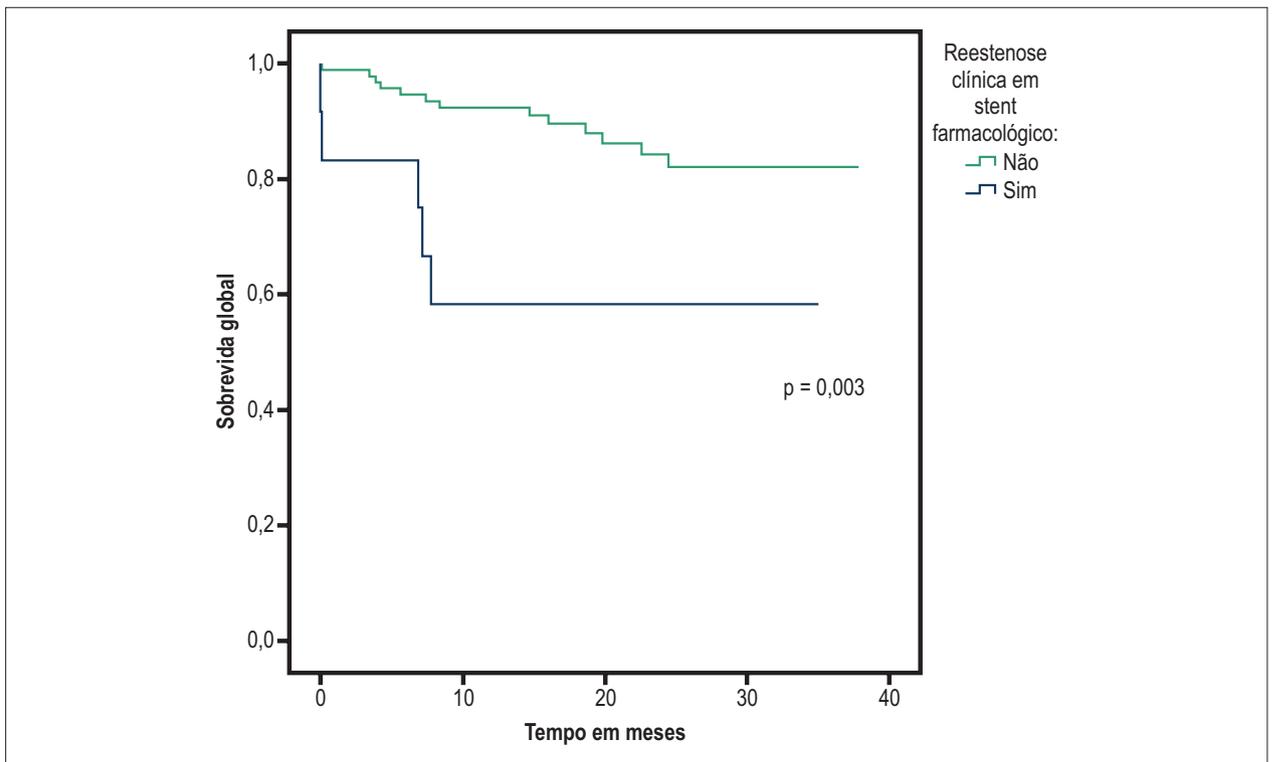


Gráfico 3 – Curva de Kaplan-Meier para mortalidade cardiovascular e infarto não fatal de acordo com RISC em stent farmacológico. RISC: reestenose intrastent clínica.

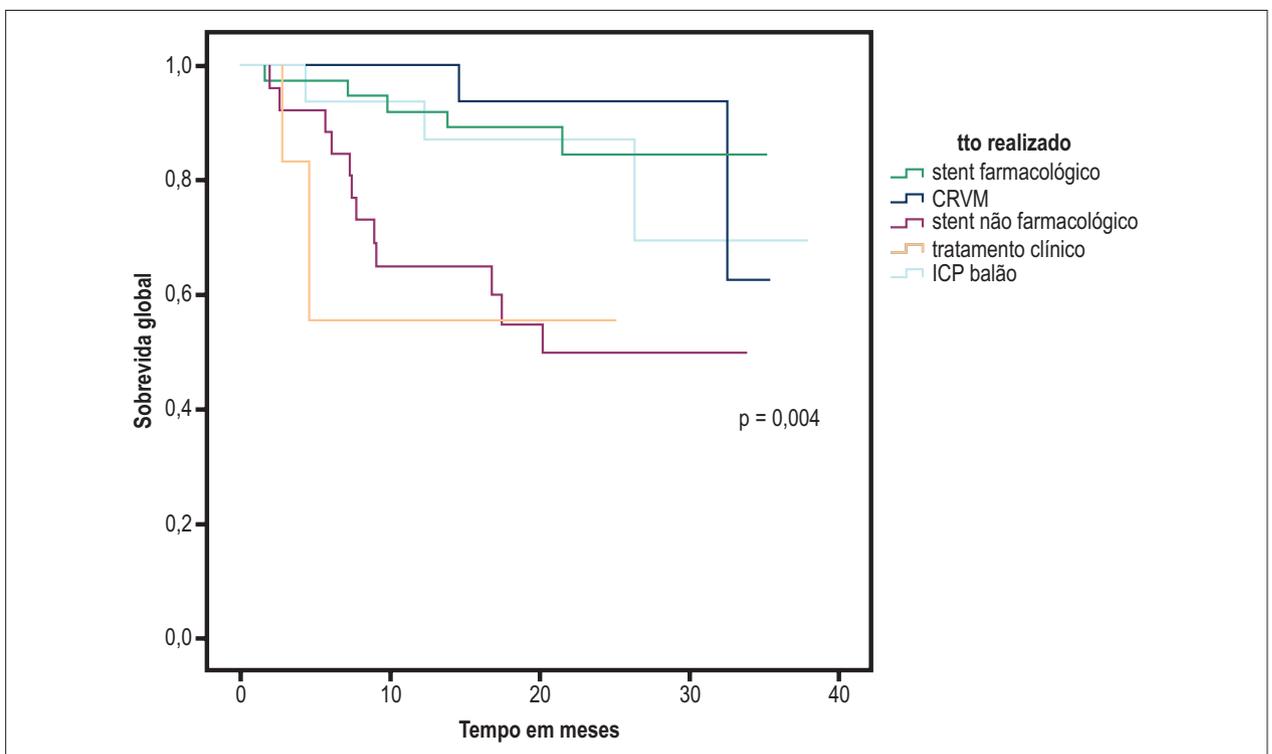


Gráfico 4 – Curva de Kaplan-Meier para RVA, RLA e AI de acordo com tratamento da RISC AI: angina instável; RVA: revascularização vaso alvo; RLA: revascularização da lesão alvo; tto realizado: tratamento realizado; ICP: intervenção coronariana percutânea; CRVM: cirurgia de revascularização do miocárdio; RISC: reestenose intrastent clínica.

Referências

1. Serruys PW, de 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. *N Engl J Med.* 1994;331(8):489-95.
2. De Labriolle A, Bonello L, Lemesle G, Steinberg DH, Roy P, Xue Z, et al. Clinical presentation and outcome of patients hospitalized for symptomatic in-stent restenosis treated by percutaneous coronary intervention: comparison between drug-eluting stents and bare metal stents. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009;102(3):209-17.
3. Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis: a serial intravascular ultrasound study group. *Circulation.* 1996;94(6):1247-54.
4. Kuntz RE, Baim DS. Defining coronary restenosis: newer clinical and angiographic paradigms. *Circulation.* 1993;88(3):1310-23.
5. 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. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 1994;331(8):496-501.
6. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C, et al. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet.* 1998;352(9129):673-81.
7. Bainey KR, Norris CM, Graham MM, Ghali WA, Knudson ML, Welsh RC, APPROACH investigators. Clinical in-stent restenosis with bare metal stents: is it truly a benign phenomenon? *Int J Cardiol.* 2008;128(3):378-82.
8. Cohen DJ, Houser F, Mack M, Simon AW, Battaglia SL, Tarkington LG, et al. Practice and outcomes of percutaneous coronary intervention in the community before drug-eluting stents: a report from the HCA database. *J Invasive Cardiol.* 2003;15(3):121-7.
9. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Carrozza JP, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(12):2082-9.
10. Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):183-93.
11. Dangas G, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz G, Mehran R. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(23):1897-907.
12. Farooq V, Gogalski BD, Serruys PW. Restenosis delineating the numerous causes of drug-eluting stent restenosis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4(2):195-205.
13. Lemos PA, van Mieghem CA, Arampatzis CA, Hoye A, Ong AT, McFadden E, et al. Post-sirolimus-eluting stent restenosis treated with repeat percutaneous intervention: late angiographic and clinical outcomes. *Circulation.* 2004;109(21):2500-2.
14. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A, et al. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation.* 2005;112(21):3306-13.
15. Pellegrini DO, Gomes VO, Lasevitch R, Smidt L, Azeredo MA, Ledur P, et al. Efficacy and safety of drug-eluting stents in the real world: 8-year follow-up. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(3):174-82.
16. Chen MS, John JM, Chew DP, Lee DS, Ellis SG, Bhatt DL. Bare metal stent restenosis is not a benign entity. *Am Heart J.* 2006;151(6):1260-4.
17. Nayak AK, Kawamura A, Nesto RW, Davis G, Jarbeau J, Pyne CT, et al. Myocardial Infarction as a presentation of clinical in-stent restenosis. *Circ J.* 2006;70(8):1026-9.
18. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation.* 2007;115(17):2344-51.
19. Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation.* 1989;80(2):410-4.
20. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Salter LF, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long term outcome. *Circulation.* 1999;100(18):1872-8.
21. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation.* 1987;76(1):142-54.
22. Assali AR, Moustapha A, Sdringola S, Denktas AE, Willerson JT, Holmes DR Jr, et al. Acute coronary syndrome may occur with in-stent restenosis and is associated with adverse outcomes (the PRESTO trial). *Am J Cardiol.* 2006;98(6):729-33.
23. Ogita M, Miyauchi K, Kurata T, Yokoyama K, Dohi T, Tuboi S, et al. Clinical impact of angiographic restenosis after bare-metal stent implantation on long-term outcomes in patients with coronary artery disease. *Circ J.* 2011;75(11):2566-72.
24. Garg S, Serruys PW. Coronary stents-current status. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(10):S1-42.
25. Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, Waliszewski M, Ohlow M, Brugger A, et al. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(15):1377-82.
26. Latib A, Mussardo M, Lelasi A, Tarsia G, Godino C, Al-Lamee R, et al. Long-term outcomes after the percutaneous treatment of drug-eluting stent restenosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(2):155-64.
27. Steinberg DH, Gaglia MA, Slottow TL, Roy P, Bonello L, de Labriolle A, et al. Outcome differences with the use of drug-eluting stents for the treatment of in-stent restenosis of bare-metal stents versus drug-eluting stents. *Am J Cardiol.* 2009;103(4):491-5.
28. Mattos LA, Lemos Neto PA, Rassi AJr, Marin-Neto JA, Sousa AC, Devito FS, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira De Cardiologia - Intervenção coronária percutânea e métodos adjuntos diagnósticos em cardiologia intervencionista (II Edição - 2008). *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(6 supl.1):1-58.
29. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation.* 2011;124(23):e574-651. Erratum in: *Circulation.* 2012;125(8):e412.
30. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al; Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2010;31(20):2501-55.
31. Douglas JS Jr. Drug-eluting stent restenosis: a need for new technology? *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(7):738-40.
32. Stefanini GG, Holmes DR. Drug-eluting coronary-artery stents. *N Engl J Med.* 2013;368(3):254-65.
33. Whan Lee C, Kim SH, Suh J, Park DW, Lee SH, Kim YH, et al. Long-term clinical outcomes after sirolimus-eluting stent implantation for treatment of restenosis within bare-metal versus drug-eluting stents. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;71(5):594-8.
34. Kastrati A, Byrne R. New roads, new ruts: lessons from drug-eluting stent restenosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(2):165-7.
35. Ishikawa K, Aoyama Y, Hirayama H. Management of drug-eluting stent restenosis. *J Invasive Cardiol.* 2012;24(4):178-82.

36. Park SJ, Kang SJ, Virmani R, Nakano M, Ueda Y. In-stent neoatherosclerosis: a final common pathway of late stent failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(23):2051-7.
37. Kilic ID, Konstantinidis N, Pighi M, Mattesini A, Di Mario C. Stop adding metal layers: will bioabsorbable scaffolds become the gold standard for late in-stent restenosis and neo-atherosclerosis? *Cardiovasc Revasc Med*. 2014 Jul 31. [Epub ahead of print].
38. Gottschall CA, Sarmiento-Leite R, Welter D, de Quadros AS. Resultados clínicos de pacientes com reestenose intrastent não tratada com novo procedimento de revascularização. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2010;18(4):419-23.
39. van Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PM. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(6):1286-92.
40. Rizik DG, Healy S, Margulis A, Vandam D, Bakalyar D, Timmis G, et al. A new clinical classification for hospital prognosis of unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1995;75(15):993-7.
41. Piegas LS, Haddad N. Intervenção coronariana percutânea no Brasil: resultados do Sistema Único de Saúde. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(4):317-24.