

# Efetividade e Segurança dos Stents Farmacológicos em um Serviço de Cardiologia em Curitiba-PR

*Effectiveness and Safety of Drug-Eluting Stents in a Cardiology Clinic in Curitiba, PR, Brazil*

Chiu Yun Yu Braga<sup>1,2</sup>, Luiz Antonio Rivetti<sup>2</sup>, Francisco de Paula Stella<sup>2</sup>

Hospital Cardiológico Costantini, Curitiba, PR<sup>1</sup>; Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo<sup>2</sup>, São Paulo, SP - Brasil

## Resumo

**Fundamento:** A efetividade e segurança de *stents* farmacológicos (SF) ainda têm sido questionadas.

**Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar a efetividade e segurança desses *stents*, e a incidência da revascularização da lesão tratada (RLT), além de identificar possíveis variáveis que influenciam a necessidade de RLT.

**Métodos:** Selecionaram-se 203 pacientes do Hospital Costantini que tiveram acompanhamento clínico no período de 1 a 3 anos.

**Resultados:** Observou-se o seguinte quadro: 470 lesões; 171 (84,24%) pacientes eram homens; 54 (26,6%), diabéticos; 131 (64,35%), hipertensos; 127 (62,56%), dislipidêmicos; 40 (19,70%), tabagistas; e 79 (38,92%) apresentavam história familiar de coronariopatia. Ainda: 49 (24,14%) pacientes apresentavam angina estável; 58 (28,57%), angina instável; e 6 (2,96%), infarto agudo do miocárdio. Desses pacientes, 85 (41,87%) eram assintomáticos, e 146 (71,92%), multiarteriais. Nas características das lesões, 77,45% foram B2/C (AHA/ACC). Taxus foi implantado em 73,62% dos pacientes. Em 381 (81,96%), constataram-se *stents* com diâmetro > 2,5 mm. O comprimento de *stent* era < 30 mm em 67,87% das lesões, com média de 2,3 *stents* por paciente. Após acompanhamento, 19 pacientes (9,3%) submeteram-se à RLT. Houve morte de 4 pacientes (1,97%), sendo 2 pacientes por IAM (0,98%), um com AVC (0,49%) e um com aneurisma de aorta abdominal (0,49%). Ainda observamos um paciente com trombose tardia (0,49%) e um com reinfarto (0,49%). Na análise estatística realizada, apenas a característica da lesão em bifurcação aproximou-se de significância estatística com  $p < 0,06$ .

**Conclusão:** Concluímos que os *stents* farmacológicos apresentam boa efetividade e segurança, observamos incidência de 9,3% de RLT e não identificamos variável que indicasse a necessidade de RLT. (Arq Bras Cardiol. 2010; [online]. ahead print, PP.0-0)

**Palavras-chave:** *Stents* farmacológicos/utilização, efetividade, segurança/economia, serviços de diagnóstico, Curitiba (PR), Brasil.

## Abstract

**Background:** The effectiveness and safety of drug-eluting stents (DES) have still been questioned.

**Objective:** The objective of this study was to evaluate the effectiveness and safety of these stents, as well as the incidence of target lesion revascularization (TLR), in addition to identifying possible variables influencing the need for TLR.

**Methods:** A total of 203 patients from Hospital Costantini who were clinically followed up for one to 3 years were selected.

**Results:** The sample characteristics were as follows: 470 lesions; 171 (84.24%) male patients; 54 (26.6%) had diabetes; 131 (64.35%) had hypertension; 127 (62.56%), dyslipidemia; 40 (19.70%) were smokers; and 79 (38.92%) had a family history of coronary artery disease. Also: 49 (24.14%) patients presented with stable angina; 58 (28.57%), unstable angina; and 6 (2.96%), myocardial infarction. Eighty five (41.87%) patients were asymptomatic, and 146 (71.92%), had multivessel disease. As for the characteristics of the lesions, 77.45% were B2/C (AHA/ACC). Taxus was implanted in 73.62% of the patients. Stents with diameter > 2.5 mm were used in 381 (81.96%) patients. The stent length was < 30 mm in 67.87% of the lesions, with a mean of 2.3 stents per patient. After follow-up, 19 patients (9.3%) underwent TLR. Four patients died (1.97%), two of them of MI (0.98%), one of stroke (0.49%), and one of abdominal aneurysm (0.49%). Also, one patient died of late thrombosis (0.49%), and one of reinfarction (0.49%). In the statistical analysis carried out, only the bifurcation lesions variable reached values close to the statistical significance level, with  $p < 0.06$ .

**Conclusion:** In conclusion, drug-eluting stents have good effectiveness and safety profiles; the incidence of TLR was 9.3%, and we did not identify a variable correlated with the need for TLR. (Arq Bras Cardiol. 2010; [online]. ahead print, PP.0-0)

**Key words:** Drug-eluting stents/utilization; effectiveness; safety/economics; diagnostic services; Curitiba (PR); Brazil.

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

Correspondência: Chiu Yun Yu Braga •

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

E-mail: chiubraga@ig.com.br

Artigo recebido em 19/08/08; revisado recebido em 07/05/09; aceito em 18/08/09.

## Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) são responsáveis pelo maior número de mortes e incapacidades laborais precoces na população geral, liderando a lista de maior causa de mortalidade no mundo, sendo aproximadamente 12 milhões de óbitos ao ano. Estima-se que em 2020, pela projeção da Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>1</sup>, tenhamos o dobro desses valores, e 80% dos casos se encontrarão nos países em desenvolvimento com todo ônus social e econômico que essas doenças representam. Uma das principais etiologias das DCV é a doença arterial coronariana (DAC).

As síndromes coronarianas são causadas pela presença de obstrução coronariana, levando à isquemia miocárdica de leve a grave. Necessitam, então, de intervenção na estenose dessas artérias para permitir livre fluxo sanguíneo e restabelecimento de uma adequada função ventricular. Essas intervenções podem ser clínicas, fibrinolíticas, percutâneas e cirúrgicas. Em 1977, Grüntzig e cols.<sup>2</sup> introduziram a abordagem da técnica percutânea para o tratamento da DAC, conhecida como angioplastia transluminal coronariana percutânea (ATC). Palmaz e cols.<sup>3</sup> e Sigwart e cols.<sup>4</sup> foram os pioneiros no tratamento percutâneo com utilização de uma estrutura sólida, uma endoprótese coronariana, o *stent*, que mantivesse aberta a luz do vaso dilatado. Foi um marco de relevância na cardiologia intervencionista, com o intuito de combater a reestenose. Em 1995, surgiu a ideia de utilizar fármacos capazes de evitar o processo de reestenose utilizando o próprio *stent* como veículo de liberação<sup>5</sup>. Polímeros foram usados para que servissem de elo da droga, e formou-se a tríade de sucesso dos *stents* farmacológicos: *stent*, polímero e medicação.

A revascularização da lesão tratada, conhecida como revascularização da lesão-alvo, tem sido relacionada à avaliação da efetividade do tratamento percutâneo, enquanto a trombose está associada à segurança dos *stents*. Portanto, apesar de ter sido questionada recentemente essa segurança<sup>6</sup>, diversas metanálises surgiram posteriormente e demonstraram a efetividade e segurança dos *stents* farmacológicos quando comparados aos convencionais<sup>7-9</sup>. Num registro unicêntrico de Ontário, no Canadá<sup>7</sup>, constatou-se redução de novos procedimentos de revascularização dos pacientes de alto risco em uso de *stents* farmacológicos, quando comparados aos convencionais, e não se observaram diferenças de morte e infarto na sua avaliação.

No presente estudo, objetivou-se avaliar efetividade e segurança dos *stents* farmacológicos na prática clínica e verificar a incidência da revascularização da lesão tratada, em um centro de referência em cardiologia, além de identificar variáveis que influenciam a ocorrência dessa revascularização.

## Métodos

### Pacientes

Selecionaram-se consecutivamente 203 pacientes de um hospital de Curitiba especializado em cardiologia, no período de outubro de 2002 a janeiro de 2005. Os pacientes foram submetidos à angioplastia percutânea transluminal coronariana com uso de dois ou mais *stents* farmacológicos, com paclitaxel (Taxus®) ou sirolimus

(Cypher®). O acompanhamento clínico foi feito por no mínimo um ano após a ATC. Incluíram-se os pacientes que apresentavam as seguintes características clínicas:

1) Diabetes melito (DM) diagnosticado com exames laboratoriais (glicemia de jejum acima de 99 mg/dl) e uso de drogas hipoglicemiantes e/ou insulina dependente, adequadamente controlada.

2) Hipertensão arterial sistêmica (HAS) definida com valores acima de 140/90 mmHg em uso adequado de anti-hipertensivos, como inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) para portadores de HAS e DM, e outras classes de medicamentos.

3) Tabagismo: considerado tabagista atual ou tendo cessado nos últimos 2 anos, a partir do dia da inclusão ao estudo.

4) Dislipidemia: com pelo menos um dos níveis de lípidos alterados (colesterol total acima de 200 mg/dl, colesterol LDL acima de 130 mg/dl, colesterol HDL abaixo de 40 mg/dl e triglicerídios acima de 150 mg/dl) e em uso de alguma estatina.

5) História familiar: como presença de doença coronariana em parentes de primeiro grau.

6) Quadro clínico de angina estável (AE), angina instável (AI), segundo a classificação de Braunwald (tab.1), ou infarto agudo do miocárdio (IAM). Pacientes assintomáticos foram submetidos à ATC quando apresentavam exames funcionais fortemente alterados para isquemia. Utilizou-se o Duke score como critério de risco para avaliação, sendo, no mínimo, de moderado a alto risco e coronariografia com lesões severas.

As características angiográficas foram definidas como: lesão excêntrica ou concêntrica, lesões em bifurcação, lesões ostiais, presença de cálcio (caracterizado como leve, moderado ou severo), presença de trombo, presença de dilatação

**Tabela 1 - Características demográficas dos pacientes submetidos ou não à RLT**

	Não RLT (184 pac.) (81,5%)	RLT (19 pac.) (9,5%)	Total (203 pac.) (%)
Idade	63,32 ± 11,57 anos	63,05 ± 12,95 anos	-
Masculino	156 (84,78%)	15 (78,95%)	171 (84,24%)
Feminino	28 (15,22%)	4 (21,05%)	32 (15,76%)
Dislipidemia	114 (61,96%)	13 (68,42%)	127 (62,56%)
Diabetes melito	49 (26,63%)	5 (26,32%)	54 (26,60%)
Hipertensão	120 (65,22%)	11 (57,89%)	131 (64,53%)
Tabagista	34 (18,48%)	6 (31,58%)	40 (19,7%)
Angina estável	43 (23,37%)	6 (31,58%)	49 (24,14%)
Angina instável	55 (29,89%)	3 (15,79%)	58 (28,57%)
IAM	5 (2,72%)	1 (5,26%)	6 (2,96%)
História familiar	72 (39,13%)	7 (36,84%)	79 (38,92%)
Assintomático	76 (41,30%)	9 (47,37%)	85 (41,87%)
Multiarteriais	135 (73,36%)	11 (57,89%)	146 (71,92%)

\*pac. - número de pacientes(%) porcentagem de pac. RLT - revascularização da lesão tratada (alvo). Fonte: pacientes analisados do Hospital Cardiológico Costantini.

aneurismática da artéria, diâmetro do *stent* de até 2,5 mm e comprimento total dos *stents* acima de 30 mm.

Todos pacientes tratados com *stents* farmacológicos utilizaram clopidogrel por pelo menos 6 meses e ácido acetilsalicílico associado aos demais medicamentos necessários ao tratamento da cardiopatia isquêmica. Os critérios de inclusão foram: idade superior a 18 anos (independentemente do sexo, de fatores de risco e do quadro clínico), sem disfunção ventricular, comprometimento uniarterial ou multiarterial, níveis de creatinina normais até 1,5 mg/ml, todos os tipos de lesão aterosclerótica que se classificam conforme a nomenclatura da força-tarefa AHA/ACC e todos os tipos de reestenose de *stents* convencionais ou farmacológicos.

Os critérios de exclusão foram: impossibilidade econômica ou clínica de fazer uso associado dos antiagregantes plaquetários clopidogrel e ácido acetilsalicílico por no mínimo 6 meses, doença grave concomitante (com alta probabilidade de óbito no decorrer de 1 ano), gestante e portador de disfunção ventricular.

## Metodologia

Neste trabalho, utilizou-se a seguinte metodologia: estudo clínico observacional analítico, prospectivo e de acompanhamento para avaliação da efetividade dos *stents* farmacológicos, e verificação da incidência de revascularização da lesão tratada (RLT) para identificar possíveis variáveis que influenciam a probabilidade dessa lesão. Definiu-se essa RLT como qualquer repetição da revascularização percutânea ou cirurgia de revascularização miocárdica no local original da lesão tratada, podendo ser 5 mm do segmento proximal e distal, o qual ocorreu no período de aproximadamente 1 ano. A indicação de RLT pode ter sido guiada por achados clínicos (presença de sintomas isquêmicos, como angina ou infarto agudo do miocárdio e/ou estudos funcionais para isquemia positivos na área tratada).

Todos os pacientes realizaram exames funcionais no período do acompanhamento de 1 ano (teste ergométrico ou cintilografia miocárdica). Realizou-se cineangiogramografia apenas nos casos de sintomas típicos para coronariopatia ou teste funcional alterado para isquemia. O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética vinculado à instituição em conformidade com a Declaração de Helsinki.

O acompanhamento clínico foi realizado desde o internamento hospitalar. Após a angioplastia, os pacientes permaneceram por aproximadamente 3 dias no hospital. Nesse período, administraram-se AAS (200 mg), clopidogrel (75 mg), estatina e outras drogas já usadas pelos pacientes. Suspendeu-se apenas metformin por um período de 48 horas, antes e após o procedimento, por causa do risco de acidose renal. Todos os pacientes realizaram exames laboratoriais gerais e eletrocardiograma (ECG) no pré e pós-procedimento. Na alta hospitalar, prescreveram-se AAS (200 mg), clopidogrel (75 mg) por 6 meses, estatina e outros medicamentos necessários.

Todos os pacientes submetidos ao tratamento intervencionista no hospital, respeitados os critérios de inclusão e exclusão, foram cadastrados em planilha que sinalizava: presença de

fatores de risco, quadro clínico cardiológico e características angiográficas. Foram acompanhados os pacientes no período de 1 ano após a ATC, para a necessidade de revascularização da lesão tratada (RLT), por meio de entrevista clínica, presença de sintomas clínicos e/ou testes funcionais alterados que indicassem necessidade de nova cineangiogramografia diagnóstica e nova RLT.

## Análise estatística

Para avaliação das características clínicas, ajustou-se o modelo de regressão de Cox para identificação das variáveis com influência sobre o tempo livre de evento (revascularização). Para a comparação de dois grupos em relação a esse tempo, considerou-se o teste de Cox-Mantel. Para identificação das variáveis que influenciam a probabilidade de ocorrência do evento, ajustaram-se o modelo de regressão logística e o teste de Wald. Esse mesmo modelo foi ajustado para avaliação das variáveis importantes na ocorrência do evento quando da avaliação das características angiográficas.

Nas análises univariadas, para variáveis quantitativas contínuas, utilizou-se o teste *t* de *Student* para amostras independentes, considerando a homogeneidade das variâncias. Para avaliação de variáveis de natureza nominal, foram considerados os testes de qui-quadrado e exato de Fisher. Os intervalos foram construídos com nível de 95% de confiança, e valores de  $p < 0,05$  indicaram significância estatística.

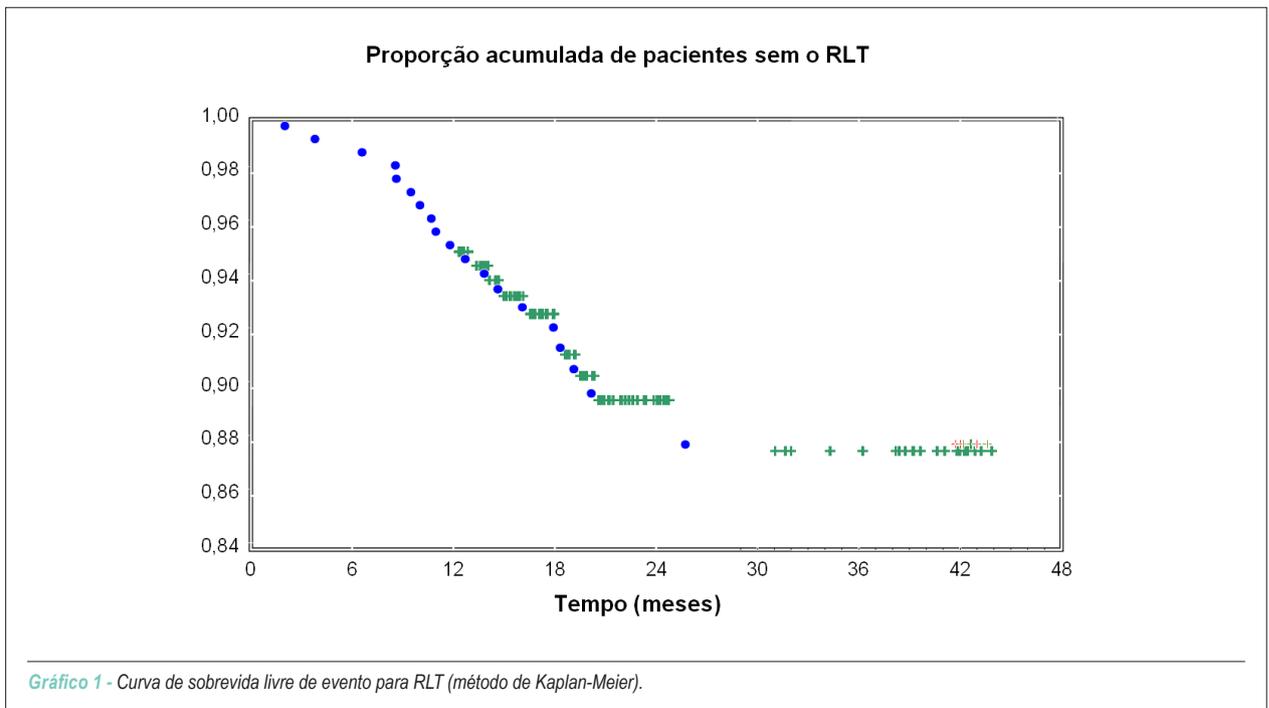
## Resultados

Dos 203 pacientes avaliados, o tempo de acompanhamento variou de 1 a 3 anos, com média de 1,86 anos. A sobrevida livre de eventos de revascularização da lesão tratada, avaliada pela curva de sobrevida (Kaplan-Meier), foi de 88% (Gráfico 1), e a RLT apareceu no período de até 2 anos.

Dos 203 pacientes analisados no estudo, 171 (84,24%) eram do sexo masculino e 32 (15,76%) do sexo feminino. O quadro observado foi o seguinte: 54 pacientes (26,6%) tinham diabetes melito; 131 (64,35%), hipertensão; 127 (62,54%), dislipidemia; 40 (19,70%) eram fumantes; e 79 (38,92) apresentavam história familiar de coronariopatia. Ainda: 49 (24,14%) pacientes apresentavam angina estável; 58 (28,57%), angina instável; e 6 (2,96%), infarto agudo do miocárdio. Havia 85 pacientes (41,87%) assintomáticos e 146 (71,92%) multiarteriais.

Um total de 19 pacientes (9,3%) foi submetido à nova revascularização da lesão tratada percutânea, não houve necessidade de nenhum procedimento de cirurgia de revascularização miocárdica. No acompanhamento clínico, 4 pacientes (1,97%) faleceram: 2 (0,98%) por IAM, 1 (0,49%) com AVC e 1 (0,49%) com aneurisma de aorta abdominal. Nesta casuística, observamos um paciente com trombose tardia (0,49%) no quinto mês pós-angioplastia e um paciente com reinfarcto (0,49%). Portanto, o total de eventos cardiovasculares maiores foi de 3 pacientes (1,47%) com IAM: 2 IAM fatais e 1 paciente com IAM não fatal.

As características demográficas desses pacientes podem ser observadas na tabela 1. Na tentativa de construção de um modelo matemático, não foi possível evidenciar uma



equação de regressão. Nas análises univariada e multivariada das características clínicas, não se observou nenhuma variável com significância estatística para a ocorrência de RLT (tab. 2).

Quanto às características das lesões, a maioria foi classificada em lesões B2/C da força-tarefa da AHA/ACC, num total de 364 lesões (77,45%), das quais 12,55% foram decorrentes de lesões em reestenose de stents. Constataram-se lesões longas acima de 20 mm em 41,49% e entre 10 e 20 mm

**Tabela 2 - Análise estatística univariada e multivariada para características clínicas como possíveis variáveis que influenciam a probabilidade de RLT**

	Valor de p		OR(95% CI)
	(univariada)*	(multivariada)**	
Idade	-	0,996	1,00(0,96-1,05)
Sexo	0,416	0,228	0,49(0,13-1,84)
Diabete	0,935	0,831	0,88(0,28-2,82)
Tabagismo (últ.2 anos)	0,935	0,169	2,24(0,70-7,17)
Dislipidemia	0,501	0,628	1,31(0,44-3,92)
História familiar	0,771	0,638	0,77(0,26-2,32)
Hipertensão	0,681	0,533	0,72(0,25-2,04)
Angina estável	0,426	0,787	1,35(0,15-12,23)
Angina instável	0,188	0,630	0,54(0,04-6,69)
IAM	0,461	0,547	2,53(0,12-52,66)
Assintomático	0,640	0,861	1,21(0,14-10,64)

\*Cox-Mantel \*\* COX regression .últ. - últimos. Fonte: pacientes analisados do Hospital Cardiológico Costantini.

em 39,57%. Com angulação menor que 45°, observaram-se 81,91% do total das lesões tratadas (tab. 3 e 4). As lesões em bifurcação foram observadas em 50 pacientes (64% dos casos), ostiais em 24,47% e lesões excêntricas em 83,62%. Constatou-se calcificação (de moderada a severa) da lesão em 6,81% dos casos. Em relação aos stents farmacológicos implantados, o diâmetro de stents de até 2,5 mm foi implantado em 18,94% dos procedimentos e o comprimento do stent de até 30 mm em 67,87% dos casos. Com tendência à significância estatística, observaram-se as lesões em bifurcação com  $p < 0,06$ . Os resultados da análise multivariada para características angiográficas podem ser observadas na tabela 5.

Em relação às artérias tratadas, a artéria descendente anterior foi a mais frequente, num total de 207 lesões. Observaram-se ainda 107 lesões na artéria coronária direita, 88 na artéria circunflexa, 28 no tronco de coronária esquerda, 5 na artéria *diagonalis* e 25 em enxertos arteriais e venosos (Gráfico 2). Foram tratadas 470 lesões em 203 pacientes, com uma média de implante de 2,3 stents por paciente. Foi mais frequente o implante do stent Taxus, em 346 lesões (73,62%).

Nesta casuística, realizou-se cineangiocoronariografia em 35 pacientes (16,7%), e, em 19, evidenciou-se necessidade

**Tabela 3 - Características das lesões (AHA/ACC força-tarefa)**

	Não RLT (no./%)	RLT (no./%)	Total (no./%)
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%)

**Tabela 4 - Características morfológicas das lesões**

	Não RLT	RLT	Total
Comprimento da lesão			
Até 10 mm	85 (18,85%)	4 (21,05%)	89 (18,94%)
10 a 20 mm	178 (39,47%)	8 (42,11%)	186 (39,57%)
Acima de 20 mm	188 (41,68%)	7 (36,84%)	195 (41,49%)
Angulação da lesão			
< 45°	367 (81,37%)	18 (94,74%)	385 (81,91%)
45° a 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%)
Dissecção 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 - reestenose de stent convencional, RB - reestenose de balão, RSF - reestenose de stent farmacológico.

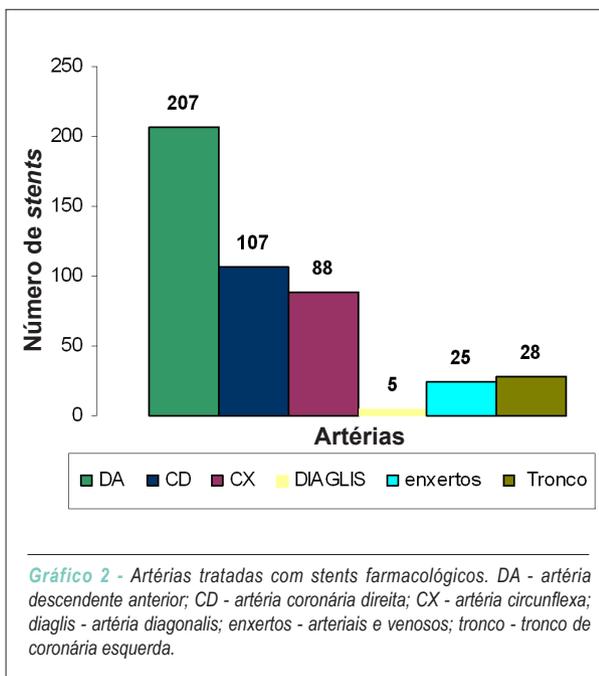
**Tabela 5 - Análise multivariada das características angiográficas como possíveis variáveis que influenciam a probabilidade de RLT**

Variáveis	Valor de p	OR (95% Intervalo de confiança)
Aspecto da lesão (excêntrica ou concêntrica)	0,484	1,75 (0,36 - 8,39)
Bifurcação	0,061	0,30 (0,08 - 1,06)
Ostial	0,142	2,85 (0,70 - 11,60)
Cálcio (mod-sev)	0,741	1,31 (0,26 - 6,58)
Diâmetro do <i>stent</i> (< 2,5 mm)	0,155	0,41 (0,12 - 1,41)
Comprimento <i>stent</i> (> 30 mm)	0,115	2,32 (0,81 - 6,65)

de RLT, mas, em 16, observou-se boa evolução angiográfica dos *stents* previamente implantados. Nesses 16 pacientes, o cateterismo foi necessário porque se constatou, em testes funcionais, isquemia em outro vaso, demonstrando, assim, novas lesões coronarianas com necessidade de tratamento, pela progressão da doença aterosclerótica.

## Discussão

Pacientes submetidos à angioplastia percutânea com uso de *stents* farmacológicos evoluem mais satisfatoriamente, com menor necessidade de novas intervenções, quando comparados aos *stents* convencionais<sup>8,9</sup>. Verifica-se, assim, que esse procedimento é bem-aceito pela comunidade científica, exceto para os casos de pacientes de mais alto risco clínico e com lesões mais complexas, como estabeleceu recentemente a *Food and Drug Administration* (FDA)<sup>10</sup> em consenso para o uso dos *stents* farmacológicos. Por esse consenso de indicações



**Gráfico 2 - Artérias tratadas com *stents* farmacológicos.** DA - artéria descendente anterior; CD - artéria coronária direita; CX - artéria circunflexa; *diaglis* - artéria diagonalis; *enxertos* - arteriais e venosos; *tronco* - tronco de coronária esquerda.

para o uso de SF, classificam-se as lesões em *on-label*, que são lesões curtas, lesão de novo e artérias de maior calibre, e as lesões *off-label*, que são as lesões longas, em artérias de fino calibre, *enxertos* venosos ou arteriais, oclusões totais, bifurcação, lesão de tronco e outras de complexidade maior. A indicação de uso de SF é para lesões *on-label*. Há, portanto, muito a se discutir quanto às indicações do uso de *stents* farmacológicos. Apesar de existirem maiores riscos em situações *off-label*, estudos específicos estão sendo desenvolvidos para esclarecer melhor essa questão.

Desse modo, o tratamento intervencionista com amplo emprego dos SF passou a ser questionado, principalmente em relação à segurança e efetividade em longo prazo. Apesar das controvérsias, diversos estudos têm demonstrado a efetividade em longo prazo desses *stents*<sup>7,9</sup>. Quanto à segurança, observa-se incidência maior de trombose tardia após um ano do implante desses SF<sup>11</sup>. Por isso, antiagregantes plaquetários, como ácido acetilsalicílico e clopidogrel, são indicados por período mínimo de um ano. Entretanto, há pacientes que ainda precisam se submeter à revascularização da lesão-alvo, sendo importante a busca de evidências científicas que permitam encontrar indicadores de má evolução para oferecer abordagem e tratamento adequados a esses pacientes.

Em nossa casuística, a maioria das lesões foi *off-label* e demonstrou, na evolução, semelhança com estudos de registro internacional, como os do Canadá<sup>7</sup> e da Suécia<sup>12</sup>. Pacientes com creatinina acima de 1,5 e disfunção ventricular foram excluídos porque trata-se de casos mais graves que apresentam maior mortalidade, o que pode dificultar o acompanhamento clínico.

O presente estudo observou incidência de revascularização da lesão-alvo de 9,3%, que pode ser considerada baixa quando comparada ao uso de *stents* convencionais, o que é concordante com os grandes estudos com a utilização

de Taxus<sup>11-14</sup> e Cypher<sup>15,16</sup>. A curva de sobrevida livre de eventos de RLT foi de 88%, resultado semelhante aos dados da literatura para o uso dos SF<sup>11-15</sup>. Quando analisamos o perfil dos pacientes, não encontramos nenhum aspecto clínico isolado que seja uma variável que possa influenciar a probabilidade da revascularização da lesão-alvo.

Cabe aqui abordar alguns aspectos relevantes sobre pacientes diabéticos. É necessário lembrar alguns estudos iniciais, como o Registro BARI<sup>17</sup> que comparou o tratamento percutâneo com balão à revascularização cirúrgica em pacientes diabéticos. Demonstrando uma pior evolução nos pacientes submetidos à angioplastia, os resultados mostraram uma reestenose de 58% com o uso de balão. Com o surgimento das endopróteses-*stents*, houve uma redução da taxa de reestenose angiográfica em torno de 30%.

O estudo ARTS<sup>18</sup>, com aproximadamente 5 anos de evolução, não mostrou diferenças de morte, AVC e IAM entre pacientes diabéticos revascularizados cirurgicamente com o implante de *stents* farmacológicos, demonstrando que estes conseguiram reduzir significativamente a hiperplasia neointimal. O estudo Isar-Diabetes<sup>19</sup> comparou *stents* Taxus® e Cypher®, e não constatou diferenças significativas nas taxas de RLT, demonstrando índices baixos em torno de 10%. Na análise de subgrupos, os diversos estudos com Taxus® e Cypher® demonstraram bons resultados em pacientes diabéticos<sup>11-16</sup>. Segundo Kereiakes e Young<sup>20</sup>, o uso de SF, Taxus® ou Cypher®, nessa nova era de tratamento, em pacientes diabéticos com doença multarterial demonstrou eficácia quanto à diminuição da reestenose angiográfica e das taxas de RLT. Surge, assim, uma mudança de conceito na abordagem desses pacientes multarteriais, anteriormente com maior indicação para o tratamento cirúrgico. Existem, hoje, novas possibilidades como a angioplastia percutânea, que pode ser associada à terapia farmacológica adjuvada no controle rigoroso da glicemia, para obter, dessa maneira, melhores resultados clínicos. Numa subanálise do estudo Ravel<sup>21</sup>, randomizaram-se 238 pacientes (44 com diabetes: 19 tratados com *stent* com sirolimus e 25 com *stents* convencionais), e observou-se o impacto do uso do *stent* com sirolimus em eventos cardíacos. A RLT foi analisada num acompanhamento clínico de 12 meses, observou-se zero de reestenose no grupo de sirolimus (diabéticos e não diabéticos), resultado comparado a 42% de taxa de reestenose em uso de *stents* convencionais. A curva de sobrevida livre de eventos foi de 90%. Quando se analisaram os diabéticos separadamente, não se observaram taxas de RLT no grupo com sirolimus, e constatou uma taxa de 36% de RLT no grupo de *stents* convencionais. O grupo de pacientes diabéticos não foi o foco principal do estudo Ravel<sup>21</sup>, entretanto, apesar de número pequeno de pacientes diabéticos, esses resultados nos fornecem uma referência para futuros estudos clínicos que envolvam pacientes diabéticos.

Kuchulakanti e cols.<sup>22</sup>, ao avaliarem 1.320 pacientes diabéticos consecutivos em sua instituição, prospectivamente compararam os *stents* Taxus e Cypher num período de 6 meses. Esses autores constataram similaridade entre os *stents* quanto à eficácia e segurança em relação a novas RLT, trombose de *stents* e eventos cardíacos maiores (infarto e morte), em torno de 11%, 0,3%, 18% e 7%, respectivamente.

Nesses pacientes, a progressão das placas ateroscleróticas pela própria doença diabética requer, além do tratamento das lesões das coronárias acometidas, um controle rigoroso do diabetes. Por ser uma doença metabólica, o diabetes pode provocar disfunção endotelial e outros processos que aceleram a aterosclerose<sup>19,22</sup>. O estudo Freedom (*Future revascularization evaluation in patients with diabetes mellitus: optimal management of multivessel disease*), provavelmente o estudo de maior impacto nesse assunto, ainda em andamento, foi desenhado especificamente para pacientes diabéticos multarteriais e avaliará estratégias de controle rigoroso da glicemia, prevenção secundária e tipos de revascularização miocárdica. Espera-se que os resultados possam contribuir para indicação mais adequada dos SF em pacientes diabéticos multarteriais. Apesar de reconhecidamente aceito que os pacientes diabéticos tem pior evolução, esse antigo conceito, com altos índices de reestenose, foi mantido, no estudo BARI<sup>17</sup>, por causa do uso de angioplastia com balão. No entanto, com a evolução tecnológica de *stents* e fármacos, houve resultados promissores em novas pesquisas. Portanto, estudos randomizados, multicêntricos e específicos para pacientes diabéticos poderão avaliar a eficiência do tratamento percutâneo com SF, proporcionando, assim, um novo paradigma para o tratamento dos cardiopatas diabéticos.

No presente estudo, apesar de não haver análise para subgrupo de diabéticos, por ser muito pequeno e sem condições para análise estatística, ainda assim os resultados corroboram os dados da subanálise do estudo Ravel que mostra uma boa evolução dos SF em pacientes diabéticos. Logo, não é o diabetes a variável que influencia a probabilidade de RLT nesta pesquisa. Segundo Qasim e cols.<sup>23</sup> que, em análise multivariada, acompanharam pacientes *on-label* e *off-label* com uso de SF, o diabetes melito está associado a maiores taxas de TLR e eventos cardíacos ( $p < 0,002$ ,  $p < 0,001$ ), mas o uso de SF em *off-label* não foi associado ao aumento de trombose de *stent*, infarto ou morte, demonstrando que o implante de SF *off-label* não é um fator de risco para RLT e evento cardíaco.

Quanto à análise de implante de *stents* acima de 30 mm, consequentemente nas lesões longas pudemos observar no estudo Long-Des II<sup>24</sup>; neste, os autores analisaram o uso de *stents* com paclitaxel (SP) e com sirolimus (SS) para o tratamento de lesões longas, num estudo randomizado, multicêntrico e prospectivo com uso de *stents* com sirolimus  $\geq 32$  mm e com paclitaxel  $\geq 25$  mm em artérias coronárias nativas. O desfecho primário foi a reestenose angiográfica aos 6 meses. Para ambos os *stents*, os pacientes possuíam características clínicas e aspectos das lesões semelhantes. Observaram-se taxas de reestenose baixas para ambos os *stents*, com maior significância para o SS em torno de 3,3% ( $p < 0,001$ ), baixos índices de RLT em 9 meses, 2,4% em SS e 7,2% no SP ( $p < 0,0012$ ). Esse estudo demonstrou que os SF têm boa evolução em lesões longas, e observou-se melhor evolução do *stent* com sirolimus. No presente estudo, o implante de *stents* de até 30 mm se deu em 67,87%, e acima de 30 mm, em 36,13% das lesões tratadas. A maior parte referiu-se a lesões mais complexas, em torno de 77,45% do tipo B2/C. Com base na definição da força-tarefa AHA/ACC, observaram-se lesões longas, acima de 20 mm, em

41,49% dos casos; entre 10 e 20 mm em 39,57%; e apenas 18,94% de lesões curtas de até 10 mm. Nessa casuística de pacientes consecutivos, o implante de *stent* > 30 mm não foi variável capaz de influenciar a probabilidade de RLT, demonstrando resultados concordantes com a literatura, em que os SF evoluem satisfatoriamente em lesões longas, no acompanhamento clínico de um ano.

Em relação ao implante de *stents* com diâmetro abaixo de 2,5 mm, portanto, em vasos finos, há o estudo Isar-Smart<sup>25</sup> que avaliou o uso de SF em 360 pacientes com artérias com diâmetro de  $\leq 2,8$  mm que receberam por randomização *stents* com paclitaxel (SP) ou sirolimus (SS). Compararam-se os desfechos primários de perda tardia intra-*stent* e desfechos secundários de reestenose angiográfica e necessidade de RLT. Acompanhamento angiográfico foi realizado em 87% dos pacientes. Perda tardia foi maior em SP que SS, reestenose angiográfica ocorreu em 19% das lesões em SP e 11,4% em SS, e necessidade de RLT em 14,7% em SP e 6,6% em SS. Constataram-se, assim, melhores resultados com SS em pacientes com artérias coronárias de diâmetro menor.

Ardisimo<sup>26</sup> observou, no estudo Ses-Smart, uma redução significativa da reestenose angiográfica em vasos pequenos (2,2 mm) utilizando *stents* com sirolimus se comparado ao resultado obtido com *stents* convencionais. Análise angiográfica demonstrou reestenose de 9,8% no grupo com sirolimus e 53,1% no grupo de *stents* convencionais. A taxa de RLT foi de 7% no grupo com sirolimus e 19,3% no grupo-controle. Num estudo multicêntrico<sup>27</sup> e prospectivo, compararam-se os resultados de perda tardia em lesões de novo de artérias coronárias (diâmetro de vaso entre 2,25 e 2,75 mm, e comprimento de  $\geq 15$  a  $\leq 30$  mm). Em um período de 8 meses, após a implantação de *stents* com sirolimus (SS), compararam-se os dados do estudo Sirius (*stent* com sirolimus-Cypher e com *stent* convencional). Observou-se RLT de 0% em SS vs 13,2% em SC e 4,6% em *stent* Cypher, demonstrando superioridade do SS em relação ao SC. Neste estudo, por não ser randomizado, com pacientes selecionados de um único serviço, não se observaram, como possível variável que influencia a probabilidade de novas revascularizações, artérias de menor calibre ( $\leq 2,5$  mm). Eventualmente, um estudo com um maior número de pacientes e acompanhamento clínico e angiográfico em longo prazo poderá esclarecer melhor a evolução desses casos.

Outro aspecto relevante quanto às características das lesões que podem ser indicadores de RLT refere-se às lesões em bifurcação. Na subanálise do ARTS II<sup>28</sup>, na avaliação de lesões em bifurcações na evolução de um ano, num total de 607 pacientes, em que 324 pacientes apresentaram pelo menos uma bifurcação (465 lesões), o grupo de pacientes com bifurcação foi associado a lesões e características dos procedimentos mais complexos. Nesse estudo, não se observaram diferenças significativas nas taxas de eventos cardíacos maiores entre os grupos de pacientes com lesões em bifurcações e outras. Apesar de não haver acompanhamento angiográfico, a presença de bifurcações não afetou os eventos cardíacos (morte, IAM, RLT, RVA) em um ano.

Chen e cols.<sup>29</sup> avaliaram eventos cardíacos em lesões em bifurcação com uso de SP e SS, 112 pacientes, 226

lesões. A análise angiográfica em 46 pacientes demonstrou reestenose em 8 indivíduos (7,14%) e RLT em 5 (4,46%), e 1 foi submetido à revascularização miocárdica. Obtiveram-se outros dados importantes: reestenose em paclitaxel: 5/18-27,8%; sirolimus: 2/17, 11,8%; e *firebird* (*stent* com sirolimus): 1/11, 9,1%. A taxa total de reestenose angiográfica foi de 17,4%. Verificaram-se taxas de reestenose mais altas comparativamente com grandes estudos com *stents* farmacológicos, em que as taxas giraram em torno de 10%. Possivelmente, novas plataformas de *stents*, desenhos específicos para bifurcações e novas técnicas do procedimento surgirão para melhorar a abordagem dessas lesões. Outros autores, entretanto, no estudo Scandstent<sup>30</sup>, analisaram o uso de *stent* com sirolimus em lesões complexas como bifurcações. Em estudo randomizado e controlado, comparou-se o *stent* convencional com aquele com sirolimus em 126 pacientes. O SS reduziu as taxas de reestenose de 28,3% para 4,9% no ramo principal e de 43,3% para 14,8% nos ramos secundários ( $p < 0,01$ ). Além de menores taxas de eventos cardíacos maiores de 9% vs 28% comparados com SC, trombose de *stents* foi observada em 0% vs 9% (SC) ( $p < 0,02$ ), demonstrando bons resultados do *stents* sirolimus na abordagem de lesões em bifurcações.

Em nosso trabalho, 36,87% das lesões apresentaram RLT em bifurcações. Talvez um número maior de pacientes neste estudo possa trazer resultados estatisticamente significantes, fazendo que esse aspecto da lesão seja ainda mais considerado no momento do tratamento percutâneo.

Yanaga e cols.<sup>31</sup> observaram em seu estudo, cujo propósito era encontrar possíveis preditores de revascularização da lesão tratada, pacientes mais graves como hemodiálise, revascularização miocárdica prévia e lesões ostiais, estenoses do diâmetro mais importantes como preditores de RLT. Semelhantemente, nesse estudo para a ocorrência de RLT, as lesões em bifurcação, que têm semelhança com lesões ostiais, apresentaram tendência à significância estatística ( $p < 0,06$ ), o que representa uma possível variável que influencia a probabilidade de RLT. Portanto, ainda se faz necessária uma reflexão mais consistente, no momento da indicação, sobre a escolha de tratamento percutâneo ou apenas clínico medicamentoso.

A questão concernente à pior evolução das lesões em bifurcações pode estar relacionada à maior inflamação nos bordos e à sobreposição das plataformas desses *stents*. Diversos autores relacionam presença de inflamação com *stents* farmacológicos. Virmani e cols.<sup>32</sup> em análise patológica dos espécimes coletados por aterotomia e observado pela microscopia eletrônica, nos pacientes com 12 meses de implante de *stents* com paclitaxel Qua DS-QP2 e polímero associado, observaram que o tecido reestenótico estava composto de matriz rica em proteoglicanos e colágeno tipo III entremeando as células musculares lisas. Havia fibrina focalmente presente, adjacente às estruturas do *stent*, macrófagos CD68 e linfócitos T adjacentes às áreas ricas em fibrina e grande área de inflamação crônica. Esses achados patológicos indicam que os *stents* farmacológicos levam a respostas arteriais adversas como recuperação tardia, com incompleta endotelização do vaso hipersensibilidade do revestimento do polímero que controla a cinética e

a liberação da dose da droga<sup>33</sup>, induzindo a inflamação crônica, diferença esta principal no que concerne aos *stents* convencionais que não possuem polímeros. Toutouzas e cols.<sup>34</sup> fazem uma importante revisão sobre a inflamação e reestenose após ATC. Esses autores descrevem, nos estudos patológicos, que, na fase inicial pós-implante do *stent*, o trombo mural é formado, seguido de uma invasão de células musculares lisas, linfócitos T e macrófagos. Essa neointima inicial que recobre o *stent* contém matriz extracelular. Posteriormente, há aumento da matriz extracelular e, portanto, hiperplasia neointimal, demonstrando expressão da atividade local de macrófagos. Os autores revisaram diversos estudos demonstrando inflamação no processo de reestenose, por meio de aumento de citocinas, interleucinas IL1, IL-6, amiloide sérica, monócitos, macrófagos, linfócitos T, alterações genéticas como polimorfismo de IL-1ra como fator protetor de menor reestenose, principalmente em jovens.

Ijsselmuiden e cols.<sup>35</sup> compararam a pré-dilatação com balão com implante direto de *stent* (convencional) com taxas similares de reestenose e MACE aos 6 meses. Esses demonstraram que o aumento basal da proteína C-reativa foi um preditor independente de eventos adversos e reestenose em longo prazo após implante de *stent*. Segundo esses autores, existe uma reação inflamatória associada ao processo de reestenose.

Alguns estudos surgiram, na tentativa de minimizar os efeitos inflamatórios, com intuito de prevenir a reestenose. O estudo Impress (*Immunosuppressive therapy for the prevention of restenosis after coronary artery stent implantation*)<sup>36</sup> fez uso de prednisona para prevenção de reestenose e selecionou pacientes pós-ATC com níveis aumentados de PCR, os quais foram randomizados para receber prednisona ou placebo por 45 dias. As taxas de RLT em 6 meses e perda luminal foram menores no grupo do tratamento com prednisona. Estimativa de sobrevida livre de eventos em 12 meses foi favorável para o grupo prednisona.

Sousa e cols.<sup>37</sup> analisaram, num amplo registro institucional de um serviço brasileiro, o Desire (*Drug eluting stents in the real world*), em que foram incluídos 2.043 pacientes em uso de *stent* Taxus® e Cypher®, e constataram taxas de eventos cardíacos maiores de 8,6%, novas revascularizações de 3,3%, óbitos em 2,51% e infartos do miocárdio em 2,8% dos pacientes, resultados bastante semelhantes ao da literatura sobre os *stents* farmacológicos.

A busca por variáveis que influenciam a revascularização da lesão tratada é importante para o manejo adequado dos pacientes que se submetem à angioplastia percutânea com uso de *stents* farmacológicos. Desde o surgimento dessas endopróteses associadas a polímero e fármacos, inúmeros estudos científicos emergiram para demonstrar a efetividade e a segurança desse tratamento. Neste estudo, pudemos demonstrar boa efetividade e segurança dos *stents* farmacológicos em tratar as coronariopatias, com sobrevida livre de eventos de revascularização em torno de 90% e índices de revascularização da lesão-alvo menores, em torno de 9%, resultado compatível com a literatura. Obtiveram-se índices de mortalidade em torno de 2%, de trombose tardia de 0,5%

e de reinfarto de 0,5%.

Ramsdale e cols.<sup>38</sup> observaram, em 411 pacientes submetidos a implante de SF *off-label*, taxas de 7% de RLT, 0,8% de trombose e 2% de mortalidade, demonstrando que, no mundo real, os pacientes apresentam baixos índices de complicações tardias. Outros estudos<sup>39-41</sup> constataram taxas menores de 10% de RLT em lesões *off-label* e não observaram aumento de morte cardíaca e infarto não fatal.

Neste estudo, apesar de suas limitações como estudo unicêntrico, observacional, contendo em suas avaliações a maioria das lesões *off-label*, não se evidenciou nenhuma característica clínica como variável que influencia a probabilidade da revascularização da lesão tratada, demonstrando bons resultados com o uso de *stents* farmacológicos no tratamento das coronariopatias obstrutivas na prática clínica. Comparando-se as taxas de RLT aos estudos clínicos randomizados e registros observacionais, observa-se um incremento desses valores por causa da maior gravidade da amostra, pois em 77 pacientes, 45% apresentavam lesões do tipo B2/C; em mais de 50%, havia comprometimento multiarterial associado à hipertensão arterial e dislipidemia. Possivelmente essa combinação de fatores tenha influência nas taxas de novas revascularizações.

Mais estudos associando uso de marcadores específicos de inflamação local, com pacientes randomizados, controlados, com ou sem diabete, com lesões complexas ou não e outros aspectos relevantes poderão, assim, contribuir para melhor compreendermos os efeitos vasculares dos *stents* farmacológicos. Novas tecnologias relacionadas ao material dos *stents*, metálicos ou absorvíveis, plataformas específicas desenhadas para uso em bifurcações, com polímeros biodegradáveis e novos fármacos, farão que a cardiologia possa manter os corações de médicos e pacientes esperançosos de continuar pulsando para a vida.

## Conclusão

Os *stents* farmacológicos apresentam boa efetividade e segurança na redução da necessidade da revascularização da lesão tratada. No presente estudo, verificou-se incidência de 9,3% de revascularização da lesão tratada, e não se identificou variável capaz de influenciar a probabilidade de revascularização da lesão tratada.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por Bolsa CAPES e CNPq.

### Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Chiu Yun Yu Braga pela Faculdade de Ciências médicas da Santa Casa de São Paulo.

## Referências

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, Mehilli 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, Schlüter 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 Revascularization 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, Mehilli 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. Mehilli 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 derivate-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.