



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

ANDRÉ SOBRAL TEÓFILO

**COMPARAÇÃO ENTRE STENTS METÁLICOS E
STENTS REVESTIDOS POR FÁRMACOS NAS
SÍNDROMES CORONÁRIAS AGUDAS**

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR LINO GONÇALVES**

[MARÇO/2011]

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Área Científica de Cardiologia

**COMPARAÇÃO ENTRE STENTS METÁLICOS E STENTS
REVESTIDOS POR FÁRMACOS NAS SÍNDROMES
CORONÁRIAS AGUDAS**

Artigo de revisão

André Sobral Teófilo

Trabalho realizado sob orientação de:

Professor Doutor Lino Gonçalves

Março 2011

ÍNDICE

Índice.....	1
Lista de Figuras e Tabelas.....	3
Lista de Abreviaturas.....	5
Resumo.....	7
1. Introdução.....	11
2. Síndromes Coronárias Agudas	12
3. O início da “Era” dos <i>stents</i> coronários	22
3.1. Angioplastia por balão	22
3.2. <i>Stents</i> Metálicos	23
3.3. <i>Stents</i> revestidos por Fármacos	25
4. Comparação entre <i>Stents</i> Metálicos e <i>Stents</i> revestidos por Fármacos nas Síndromes Coronárias Agudas.....	30
4.1. Benefícios dos <i>Stents</i> revestidos por Fármacos	30
4.2. Controvérsia na utilização de <i>Stents</i> revestidos por Fármacos	36
4.3. Factores preditivos da Trombose por <i>Stent</i>	46
4.3.1. Factores relacionados com o <i>stent</i>	46
4.3.1.1. Atraso na endotelização por acção de fármacos antiproliferativos	46
4.3.1.2. Características dos Polímeros.....	47
4.3.1.3. <i>Design</i> do <i>stent</i>	48
4.3.2. Factores relacionados com o procedimento	48

4.3.2.1.	Expansão do <i>stent</i>	48
4.3.2.2.	Aposição incompleta do <i>stent</i> (ISA)	48
4.3.3.	Factores relacionados com a lesão	49
4.3.3.1.	Lesões extensas	50
4.3.3.2.	Lesões complexas.....	50
4.3.3.3.	Lesões de bifurcação	50
4.3.4.	Factores relacionados com o indivíduo	50
4.3.4.1.	Apresentação clínica.....	51
4.3.4.2.	Diabetes Mellitus.....	52
4.3.4.3.	Duração da terapêutica antiplaquetar dupla	53
4.3.4.4.	Resistência ao clopidogrel.....	53
4.4.	Avaliação adicional dos riscos/benefícios dos <i>Stents</i> revestidos por Fármacos nas Síndromes Coronárias Agudas	53
4.4.1.	Registos	54
4.4.2.	Ensaio clínicos randomizados	55
4.4.3.	Meta-análises.....	59
4.4.4.	Enfarte Agudo do Miocárdio sem Supradesnivelamento do Segmento ST	59
5.	Considerações finais	60
	Bibliografia.....	63

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

- Fig. 1 -** Definição de EAM
- Fig. 2 -** O espectro das SCA
- Tabela 1 -** Medidas terapêuticas primárias nas SCA-SST
- Fig. 3 -** Algoritmo de decisão para o tratamento das SCA-SST
- Fig. 4 -** Estratégias de reperfusão no EAMCST
- Fig. 5 -** Factores que culminam na reestenose, após implantação de *stent* coronário
- Tabela 2 -** Especificações dos SF aprovados pela FDA
- Fig. 6 -** Número de *stents* coronários utilizados em Massachusetts, divididos por tipo de *stent*, entre Abril do ano de 2003 e Setembro de 2004
- Tabela 3 -** Recomendações para a utilização de SF em lesões “*De Novo*” de artérias coronárias nativas
- Tabela 4 -** Exemplos de SF
- Tabela 5 -** Características de alguns ensaios randomizados sobre EAM, com TAPD até 6 meses e Follow-up até 1 ano
- Tabela 6 -** Características de alguns ensaios randomizados sobre EAM, com TAPD até 12 meses e Follow-up até 1 ano
- Tabela 7 -** Meta-análises de comparação de SF e SM no EAMCST
- Fig. 7 -** Curva de sobrevivência Kaplan-Meier da incidência cumulativa de TS em doentes intervencionados com SES e PES
- Fig. 8 -** Definições ARC da TS
- Tabela 8 -** Taxas de TS em estudos de Meta-análise com follow-up de 4 anos.
- Fig. 9 -** Comparação de eventos entre SF e SM nos subgrupos “*off label*”

Fig. 10 - Análise de sobrevivência após alta hospitalar aos 6 meses e 1 ano em doentes com EAMCST implantados com SF e SM

Tabela 9 - Resultados do maior estudo observacional comparando SF e SM no EAM

Tabela 10 - Características de ensaios randomizados sobre EAM, com follow-up até 5 anos

Tabela 11 – Características do ECR sobre EAM de maior dimensão actualmente, com follow-up até 2 anos

LISTA DE ABREVIATURAS

WHO -	World Health Organization
SCA -	Síndromes coronárias agudas
EAM -	Enfarte agudo do miocárdio
EAMCST -	Enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST
EAMSST -	Enfarte agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST
ICP -	Intervenção coronária percutânea
SF -	<i>Stents</i> revestidos por fármacos
SM -	<i>Stents</i> metálicos
AVC -	Acidente vascular cerebral
ECG -	Electrocardiograma
SCA-CST -	Síndrome coronária aguda com supradesnivelamento do segmento ST
SCA-SST -	Síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST
ESC -	<i>European Society of Cardiology</i>
TAPD -	Terapêutica anti-plaquetar dupla
TS -	Trombose por <i>stent</i>
SES -	<i>Sirolimus-eluting stent</i>
PES -	<i>Paclitaxel-eluting stent</i>
FDA -	<i>Food and Drug Administration</i>
MACE -	<i>Major adverse cardiac event</i>
NICE -	<i>Nacional Institute for Clinical Excellence</i>
CE -	<i>Conformité Européene</i>
LLL -	<i>Late lumen loss</i>
TLR -	Taxa de revascularização da lesão alvo

TVR - Taxa de revascularização do vaso alvo

DTAPD - Descontinuação da terapêutica anti-plaquetar dupla

OR - *Odds ratio*

RESUMO

Introdução: A doença isquémica cardíaca assume-se actualmente como a primeira causa de morte no Mundo. As Síndromes Coronárias Agudas constituem um conjunto de manifestações clínicas da doença isquémica cardíaca em fase instável, cujo tratamento actual assenta na Intervenção Coronária Percutânea, uma técnica considerada “*life saving*” que muito tem evoluído nos últimos 20 anos. Os *Stents* revestidos por Fármacos, introduzidos neste procedimento em 2002, permitiram uma diminuição significativa das taxas de reestenose face aos seus predecessores, os *Stents* Metálicos. No entanto, estudos desenvolvidos posteriormente originaram alguma controvérsia quanto à sua utilização.

Objectivos: Procedeu-se à revisão de literatura publicada, através da base de dados PubMed, comparando a utilização de *Stents* Metálicos e *Stents* revestidos por Fármacos nas Síndromes Coronárias Agudas, em termos de eficácia e segurança.

Desenvolvimento: Os estudos pivot que levaram à aprovação dos *Stents* revestidos por Fármacos excluíram as Síndromes Coronárias Agudas, tendo permanecido estas como indicações “*off label*”. Os primeiros estudos realizados em doentes com Enfarte Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST, foram animadores. No entanto, o tamanho das amostras, a sua representatividade e o follow-up foram considerados insuficientes. A crescente utilização dos *Stents* revestidos por Fármacos em situações “*off-label*”, a inconsistência das terapêuticas anti-plaquetares e relatos de Trombose por *Stent*, levantaram questões quanto à escolha do tipo de *stent*. Em resposta, foram desenvolvidos estudos em populações mais abrangentes e a Trombose por *Stent* foi avaliada com maior rigor. Em doentes com perfil clínico e lesões de maior risco, apesar de terem apresentado uma maior taxa de eventos adversos, os *Stents* revestidos por Fármacos revelaram-se superiores.

Em doentes intervencionados por Síndromes Coronárias Agudas, mostraram também maior eficácia, sem aumento da incidência de morte, reenfarte ou trombose. Estes resultados foram consistentes em estudos de registos, ensaios clínicos randomizados e meta-análises, até 3 anos de follow-up. A Trombose por *Stent* revelou-se multifactorial, sendo a descontinuação da terapêutica anti-plaquetar um dos factores preditivos mais relevantes.

Conclusões: Os *Stents* revestidos por Fármacos apresentam até à data um balanço final positivo, em contexto de Síndrome Coronária Aguda. No entanto, permanecem dúvidas relativamente à sua segurança a longo prazo e verdadeira incidência de Trombose por *Stent*, sendo necessários estudos de maiores dimensões e follow-up. A melhor compreensão dos factores preditivos de trombose pode ser importante no desenvolvimento de *designs* mais seguros e terapêuticas anti-plaquetares mais eficazes.

PALAVRAS-CHAVE: Síndromes Coronárias Agudas; *stents* coronários; *Stents* revestidos por Fármacos; *Stents* Metálicos; Trombose por *Stent*.

ABSTRACT

Introduction: Ischemic Heart Disease is presently the first cause of death worldwide. The Acute Coronary Syndromes are a set of clinical manifestations of unstable ischemic heart disease, whose current treatment is based on Percutaneous Coronary Intervention, a “life saving” technique that has been evolving in the past 20 years. The drug-eluting stents, introduced in 2002, allowed a significant reduction in restenosis rates, compared with its predecessors, Bare Metal Stents. However, studies conducted subsequently led to some controversy regarding its use.

Objectives: To compare the use of Bare Metal Stents and Drug-Eluting stents in Acute Coronary Syndromes, in terms of efficiency and safety, by consulting the published literature available in PubMed database.

Development: The pivotal studies that approved the use of Drug-Eluting stents, did not include patients with Acute Coronary Syndromes, which remained as an “off-label” indication. Initial studies in patients with ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction were encouraging. However, the sample size, its representativeness and follow-up were considered insufficient. The increasing off-label use of Drug-Eluting stents, the inconsistency of anti-platelet therapy and reports of Stent Thrombosis, raised questions regarding the stent choice. Therefore, wider population studies were conducted and Stent Thrombosis was considered more carefully. Despite having shown a higher rate of adverse events in higher risk clinical and lesion profile, the Drug-Eluting stents have proved superior. In patients with Acute Coronary Syndromes, these stents also showed a greater efficiency without increased incidence of death, reinfarction and thrombosis. These results were consistent across registry and randomized studies, and in meta-analyses, up to 3 years of follow-up. Stent Thrombosis

was found to be multifactorial, and the discontinuation of antiplatelet therapy was one of the most important predictors.

Conclusion: Until now, Drug-Eluting stents have shown an overall benefit in patients with Acute Coronary Syndromes. Unfortunately, there are still doubts concerning their long-term safety and the real incidence of Stent Thrombosis. Long-term studies and follow-up are needed. A better understanding of thrombosis predictors may be important in the development of safer stent designs and more effective anti-platelet therapies.

KEY-WORDS: Acute Coronary Syndromes; coronary stents; Drug-Eluting stents; Bare-Metal Stents; Stent Thrombosis.

1. INTRODUÇÃO

O actual relatório da WHO (World Health Organization, 2004) acerca do peso global das doenças, refere a doença isquémica cardíaca como a 1ª causa de morte no Mundo, representando 12,2% do número total de mortes. Está previsto um agravamento deste cenário, com aumento do valor para 14,2% em 2030 [14]. Em Portugal embora o peso relativo das doenças cardiovasculares tenha sofrido um decréscimo gradual de 44,2% em 1990, para 32,2% no ano de 2006, estas permanecem no topo da lista de causas de morte, com taxas de mortalidade elevadas. De entre as mortes por patologia cardiovascular, 23% são devidas a doença cardíaca isquémica, com destaque evidente para as Síndromes Coronárias Agudas (SCA). As SCA compreendem um grupo de condições clínicas que resultam da doença aterotrombótica coronária em fase instável, incluindo o Enfarte Agudo do Miocárdio Com supradesnivelamento do Segmento ST (EAMCST), o Enfarte Agudo do Miocárdio sem supradesnivelamento do Segmento ST (EAMSST) e a Angina Instável [42].

A Intervenção Coronária Percutânea (ICP) tem sofrido uma evolução importante, ocupando uma posição de destaque como técnica de revascularização miocárdica no âmbito da Doença Arterial Coronária (DAC). Estudos publicados demonstram que a utilização desta técnica permite uma diminuição da mortalidade nos casos de SCA, quando comparada com a terapêutica médica isolada. Desta maneira, a ICP tem-se tornado o tratamento de escolha preconizado nestes casos [43].

Os *stents* coronários, introduzidos há mais de 20 anos, melhoraram quer a segurança quer a eficácia da ICP. Na comparação com a angioplastia por balão, os *stents* reduziram significativamente a incidência de complicações agudas como a oclusão, o enfarte agudo do miocárdio, a necessidade de revascularização cirúrgica emergente e a morte, mas apenas modestamente a incidência de reestenose [5]. Os *Stents* revestidos por Fármacos ou Farmacoactivos (SF), introduzidos na prática clínica europeia em Abril de 2002, vieram

revolucionar a cardiologia de intervenção, ao permitirem uma diminuição drástica da taxa de reestenose [36]. No entanto, alguns estudos posteriores demonstraram um aumento da ocorrência de trombose tardia e muito tardia com a utilização deste tipo de *stents*, levantando alguma controvérsia quanto à sua utilização [48].

No trabalho proposto pretende-se realizar uma análise comparativa entre a utilização de *Stents* Metálicos (SM) e SF nas SCA, em termos de eficácia e segurança, através da revisão de literatura já publicada.

2. SÍNDROMES CORONÁRIAS AGUDAS

A DAC resulta da acumulação de material lipídico e outras substâncias na superfície interna dos vasos coronários. Este processo pode ser gradual, reduzindo o fluxo sanguíneo e resultando na diminuição do fornecimento de oxigénio ao músculo cardíaco. A doença pode ser silenciosa (sem sintomas) ou manifestar-se por sintomas anginosos, limitando a capacidade para actividades da vida diária. Encontra-se bem estabelecido que as SCA diferem na sua apresentação clínica, partilhando um substrato patofisiológico comum entre si. Observações patológicas, angiográficas e biológicas demonstraram que a ruptura ou erosão da placa, com diferentes graus de trombose sobreposta e embolização distal, resultam na diminuição da perfusão miocárdica, representando os mecanismos fisiopatológicos básicos na maioria das SCA. O Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM) surge quando o fluxo sanguíneo é interrompido de forma súbita, causando necrose miocárdica e arriscando a vida do doente (Fig. 1). Esta forma de apresentação está associada a taxas de mortalidade superiores à angina de peito [41, 14, 15].

Os SCA correspondem a metade das ICPs realizadas anualmente nos E.U.A. e 40% destas correspondem a pacientes com EAMCST [41]. Os custos de tratamento destas síndromes são bastante elevados e as potenciais comorbilidades associadas (falência cardíaca, EAM

recorrente, Acidente Vascular Cerebral (AVC)) podem ser debilitantes. Assim, o “timing” óptimo para a administração das opções terapêuticas é vital nestes casos, especialmente na instalação de EAMCST, no qual a necrose miocárdica é proporcional ao tempo de enfarte [18].

Criteria for acute myocardial infarction

The term myocardial infarction should be used when there is evidence of myocardial necrosis in a clinical setting consistent with myocardial ischaemia. Under these conditions any one of the following criteria meets the diagnosis for myocardial infarction:

- Detection of rise and/or fall of cardiac biomarkers (preferably troponin) with at least one value above the 99th percentile of the upper reference limit (URL) together with evidence of myocardial ischaemia with at least one of the following:
 - Symptoms of ischaemia;
 - ECG changes indicative of new ischaemia [new ST-T changes or new left bundle branch block (LBBB)];
 - Development of pathological Q waves in the ECG;
 - Imaging evidence of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality.
- Sudden, unexpected cardiac death, involving cardiac arrest, often with symptoms suggestive of myocardial ischaemia, and accompanied by presumably new ST elevation, or new LBBB, and/or evidence of fresh thrombus by coronary angiography and/or at autopsy, but death occurring before blood samples could be obtained, or at a time before the appearance of cardiac biomarkers in the blood.
- For percutaneous coronary interventions (PCI) in patients with normal baseline troponin values, elevations of cardiac biomarkers above the 99th percentile URL are indicative of peri-procedural myocardial necrosis. By convention, increases of biomarkers greater than 3 × 99th percentile URL have been designated as defining PCI-related myocardial infarction. A subtype related to a documented stent thrombosis is recognized.
- For coronary artery bypass grafting (CABG) in patients with normal baseline troponin values, elevations of cardiac biomarkers above the 99th percentile URL are indicative of peri-procedural myocardial necrosis. By convention, increases of biomarkers greater than 5 × 99th percentile URL plus either new pathological Q waves or new LBBB, or angiographically documented new graft or native coronary artery occlusion, or imaging evidence of new loss of viable myocardium have been designated as defining CABG-related myocardial infarction.
- Pathological findings of an acute myocardial infarction.

Fig. 1 - Definição de EAM (Adaptado de “Thygesen K, Alpert JS, White on behalf of the joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction (2007)” [56]).

Sendo as SCA um estado de doença aterotrombótica grave, foram desenvolvidos critérios de estratificação do risco de modo a permitir ao clínico a decisão precoce e correcta

relativamente à terapêutica farmacológica bem como às estratégias de revascularização. O sintoma principal que inicia a cascata de diagnóstico e terapêutica é a dor pré-cordial, mas a classificação dos doentes baseia-se no electrocardiograma (ECG). Duas categorias podem ser encontradas:

- **Doentes com dor pré-cordial típica e elevação do segmento ST persistente (>20 minutos) (SCA-CST).** Reflectem geralmente a oclusão coronária total e a maioria dos doentes desenvolve um EAMCST. O objectivo terapêutico consiste na reperfusão rápida, completa e sustentada por angioplastia primária ou terapêutica fibrinolítica.
- **Doentes com dor pré-cordial aguda mas sem elevação persistente do segmento ST (SCA-SST).** Apresentam-se com depressão persistente ou temporária do segmento ST ou inversão da onda T, ondas T aplanadas, pseudo-normalização das ondas T, ou sem alterações ao ECG. A estratégia inicial destes doentes consiste no alívio dos sintomas e isquémia, monitorização por ECG seriado, e repetição da quantificação dos marcadores de necrose miocárdica. Através dos valores obtidos para as troponinas as SCA-SST são classificadas em EAMSST ou angina instável (Fig. 2) [15].

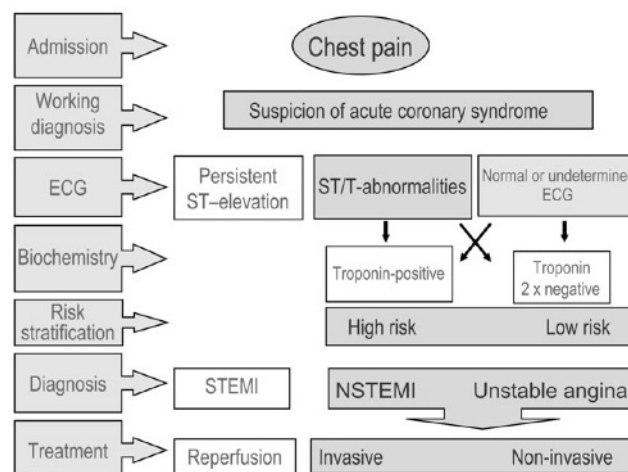


Fig. 2 – O espectro das SCAs (Adaptado de “Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (2007)” [15]).

Se um doente for diagnosticado com SCA-SST, deverão ser iniciados tratamentos intravenosos ou orais de acordo com a tabela 1. De seguida deverá ser avaliado tendo em conta os resultados de bioquímica de rotina, particularmente as troponinas; monitorização repetida, ou preferencialmente contínua, do segmento ST e ecocardiograma. A ressonância magnética, tomografia computadorizada ou imagiologia nuclear devem ser realizados para diagnóstico diferencial quando necessário. A resposta à terapêutica anti-anginosa; avaliação do grau de risco e avaliação do risco de hemorragia deverão também ser realizados. Após esta avaliação primária, optamos por uma estratégia conservadora ou invasiva urgente ou precoce (<72 horas) de acordo com os critérios dispostos na figura 3. Admitida a necessidade de uma abordagem invasiva, e na presença de alterações na cateterização cardíaca, a ICP com implantação de *stent* constitui a primeira escolha para lesões que envolvem apenas um vaso, enquanto que para lesões de vasos múltiplos a decisão entre ICP e revascularização cirúrgica deverá ser individualizada. Tendo em conta as orientações da ESC (*European Society of Cardiology*) publicadas em 2007, a escolha entre SF e SM deverá ser feita tendo em conta a avaliação individual do benefício/risco, sugerindo uma Terapêutica Anti-plaquetar Dupla (TAPD) de 1 ano para os SF e a utilização de SM em caso de doentes com intervenções cirúrgicas extra-cardíacas agendadas no primeiro ano [15].

Tabela 1 – Medidas terapêuticas primárias nas SCA-SST (Adaptado de “Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (2007)”

[15]).

Oxygen	Insufflation (4–8 L/min) if oxygen saturation is <90%
Nitrates	Sublingually or intravenously (caution if systolic blood pressure <90 mmHg)
Aspirin	Initial dose of 160–325 mg non-enteric formulation followed by 75–100 mg/day (intravenous administration is acceptable)
Clopidogrel	Loading dose of 300 mg (or 600 mg for rapid onset of action) followed by 75 mg daily
Anticoagulation	Choice between different options depends on strategy: <ul style="list-style-type: none"> • UFH intravenous bolus 60–70 IU/kg (maximum 5000 IU) followed by infusion of 12–15 IU/kg/h (maximum 1000 IU/h) titrated to aPTT 1.5–2.5 times control • Fondaparinux 2.5 mg/daily subcutaneously • Enoxaparin 1 mg/kg twice daily subcutaneously • Dalteparin 120 IU/kg twice daily subcutaneously • Nadroparin 86 IU/kg twice daily subcutaneously • Bivalirudin 0.1 mg/kg bolus followed by 0.25 mg/kg/h
Morphine	3–5 mg intravenously or subcutaneously, depending on pain severity
Oral beta-blocker	Particularly if tachycardia or hypertension without sign of heart failure
Atropine	0.5–1 mg intravenously if bradycardia or vagal reaction

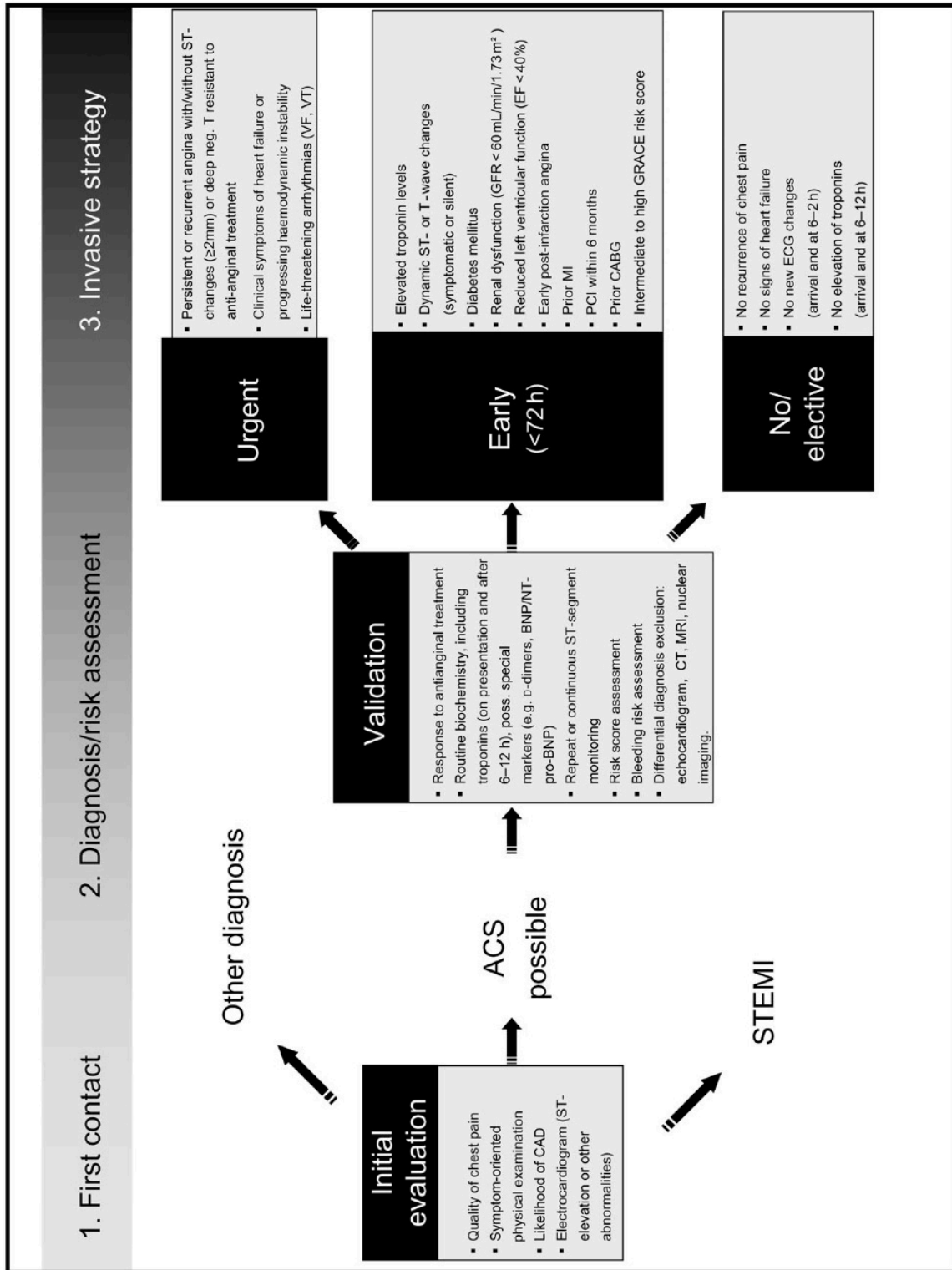


Fig. 3 – Algoritmo de decisão para o tratamento das SCA-SST (Adaptado de “Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (2007)” [15]).

A grande maioria dos doentes com EAMCST apresenta um aumento típico de marcadores de necrose miocárdica e evoluem para EAM com ondas Q. O diagnóstico é baseado na clínica, estando usualmente presente uma dor/desconforto pré-cordial (ou por vezes localizada ao epigastro ou região interescapular) com duração de 10-20 minutos ou superior (não respondendo totalmente à nitroglicerina). Pode também existir história anterior de DAC, irradiação da dor para o pescoço, mandíbula e braço ou outras apresentações, nomeadamente fadiga, dispneia ou síncope. Na presença de elevação persistente do segmento ST ou bloqueio do ramo esquerdo *de novo* é necessário optar por uma estratégia de reperfusão. O resultado do ECG pode ser equivoco nas primeiras horas e pode mesmo nunca mostrar alterações clássicas de elevação do segmento ST ou ondas Q. Devem ser efectuadas análises de bioquímica rotineiras de modo a avaliar a presença de elevação dos marcadores de necrose (CK-MB, troponinas), mas os seus resultados não podem atrasar a realização de um tratamento de reperfusão. O ecocardiograma pode ser útil em casos de diagnóstico incerto de EAMCST, de modo a excluir outras causas de dor pré-cordial, nomeadamente dissecção aórtica e embolia pulmonar. O tratamento inicial deve incluir opioides para alívio da dor, oxigénio (2-4 L/min) na presença de dispneia, falência cardíaca ou choque e um tranquilizante em doentes ansiosos [59].

A terapêutica de reperfusão em contexto de EAMCST deve ser efectuada em todos os doentes com história de dor/desconforto pré-cordial com <12 horas de evolução e acompanhada de elevação persistente do segmento ST ou bloqueio do ramo esquerdo *de novo*; pode ser considerada em casos de evidência clínica ou por ECG de isquémia em curso, mesmo se os sintomas tiverem início >12 horas antes; ICP em doentes estáveis apresentando sintomas com 12-24 horas de evolução; ICP de uma artéria coronária totalmente ocluída >24 horas após o início dos sintomas em doentes estáveis sem sinais de isquemia [59].

A ICP primária define-se como um procedimento de angioplastia e/ou implantação de *stent*, e constitui a opção terapêutica de primeira escolha se realizada por equipa experiente com intervalo de tempo inferior a 2 horas após o primeiro contacto com o doente (fig. 4), devendo ser efectuada terapêutica médica antiplaquetar (aspirina, outros AINE's e inibidores da COX-2, clopidogrel, antagonistas da Gp IIb/IIIa) e antitrombótica (heparina, bivalirudina, fondaparinux) co-adjuvantes. Está também indicada em casos de choque ou na presença de contraindicações à fibrinólise. Tendo em conta as orientações da ESC publicadas em 2008, na instalação de EAMCST, os SF necessitam de uma avaliação a longo termo para serem recomendados nesta apresentação clínica. Após 2 horas do contacto inicial ou se a ICP primária não for possível deve-se optar pela fibrinólise [59]. Em casos de persistência da elevação do segmento ST após fibrinólise, definida como mais de metade da elevação máxima inicial na derivação pior do ECG, e/ou persistência de dor isquémica pré-cordial deve ser considerado o transporte rápido para uma unidade especializada, de modo a ser realizada uma ICP de salvamento. Se a fibrinólise for bem sucedida os doentes devem ser referenciados para angiografia em 24 horas, sendo submetidos a revascularização se necessário [63].

Tendo em conta as mais recentes orientações da ESC, publicadas em 2010, para a revascularização miocárdica, os SF devem ser considerados por defeito em praticamente todas as condições clínicas e subconjuntos de lesões excepto quando contra-indicados: história clínica difícil de obter, nomeadamente na instalação de uma condição clínica severa (EAMCST ou choque cardiogénico); uma fraca aderência esperada à TAPD, incluindo doentes com comorbilidades múltiplas e polimedicados; necessidade de cirurgia não electiva a curto prazo, obrigando à interrupção da TAPD; risco acrescido de hemorragia; alergia à aspirina ou clopidogrel/prasugrel/ticagrelor; indicação absoluta para anticoagulação a longo termo. Em alguns casos específicos esta indicação continua alvo de debate. É recomendada a

manutenção da TAPD durante 1 ano para as SCA, independentemente da estratégia de revascularização [63].

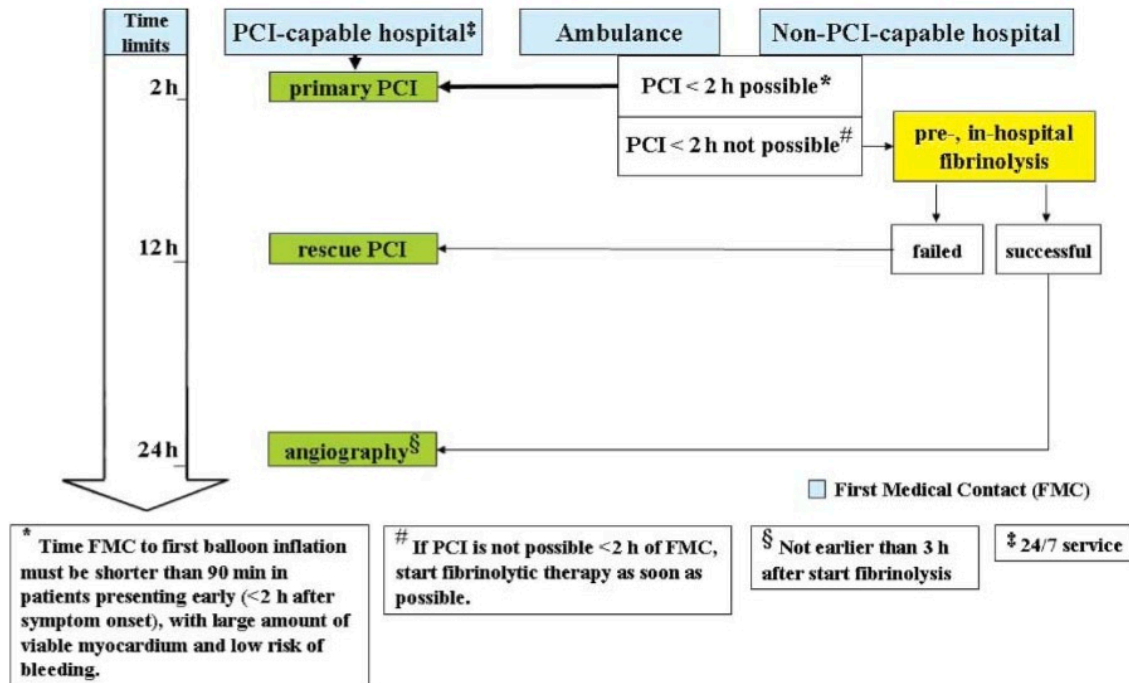


Fig. 4 – Estratégias de reperfusão no EAMCST (Adaptado de “Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation (2008)” [59].

A revascularização miocárdica em doentes que apresentam uma SCA é considerada “life saving”: permite a redução das taxas de mortalidade, reenfarte não fatal e AVC, quando comparada com os tratamentos “standard” anteriores (tratamento farmacológico, incluindo a terapêutica fibrinolítica no EAMCST). Tal facto levou à recomendação de classe IA da revascularização miocárdica para o EAMCST e SCA-SST segundo as orientações europeias e internacionais. Em resultado, a utilização dos recursos disponíveis deve ser prioritária na realização de ICP neste conjunto de doentes, já que estes beneficiam significativamente deste tipo de abordagem [62].

Tendo em conta estes dados favoráveis foi desenvolvida a iniciativa “*Stent for life*” pela EAPCI (*European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions*) e EuroPCR, em colaboração com a EUCOMED (organização internacional que representa as parcerias industriais), que tem como objectivo a implementação de programas de acção que visam a melhoria do acesso dos doentes às indicações “life saving” da ICP primária, reduzindo a mortalidade e morbilidades associadas às SCA. O projecto já teve início em 10 países, incluindo Portugal, tendo sido definidas as seguintes metas: aumento da utilização da ICP primária em mais de 70% dos doentes com EAMCST; atingir taxas de ICPs primárias superiores a 600 por milhão de habitantes por ano; oferta de um serviço continuamente disponível habilitado à realização de procedimentos de ICP, adequado às necessidades de determinado País [49].

3. O INÍCIO DA “ERA” DOS *STENTS* CORONÁRIOS

3.1. Angioplastia por balão

Várias estratégias têm sido desenvolvidas para o controlo dos sintomas e restauro do fluxo sanguíneo em vasos de diâmetro intra-luminal diminuído, incluindo fármacos e intervenções cirúrgicas. Métodos menos invasivos utilizam equipamento especializado, o qual é introduzido num determinado vaso e guiado até ao local obstruído através de um fino cateter. Em 1964, Charles Theodore Dotter e Melvin P. Judkins descreveram a primeira angioplastia, realizada na artéria femoral superficial. Treze anos depois, em 1977, Andreas Grüntzig realizou a primeira angioplastia coronária por balão, um tratamento revolucionário que levou ao nascimento de uma nova especialidade, a cardiologia de intervenção. Este método consiste na introdução de um balão alongado que é expandido no local da lesão, compactando o material depositado contra a parede do vaso, tendo permitido a redução da estenose, o alívio dos sintomas isquémicos, a diminuição da frequência de MACEs (Major Adverse Cardiac Events) e necessidade de revascularização urgente. Desde então, grandes avanços e desenvolvimentos tecnológicos tornaram a ICP num dos procedimentos médicos invasivos mais frequentemente utilizados na prática clínica [14,13,47]. No entanto, por muitos anos, a angioplastia por ICP foi limitada pelo risco de oclusão aguda (causa de EAM) e de reestenose, a qual ocorria após alguns meses em 30-40% dos doentes submetidos a um procedimento bem sucedido. Esta estava associada à recorrência da angina em cerca de metade dos casos, levando à necessidade de uma nova ICP ou cirurgia. Estes eventos adversos tinham como causas o recolhimento elástico, a remodelação do vaso e a hiperplasia da neoíntima [58].

Durante as últimas 2 décadas, o paradigma para o tratamento do EAMCST evoluiu do uso de agentes fibrinolíticos como 1º linha para a ICP quando disponível num período de tempo adequado e num centro especializado [28]. Ao contrário da utilização da ICP na angina

estável, que permite uma redução dos sintomas sem alterar a esperança de vida, está provado que a ICP no estabelecimento das SCA apresenta benefícios sobre a mortalidade, quando comparada com a terapêutica médica isolada. Estudos randomizados demonstram que os *stents* coronários reduzem a mortalidade quando comparados com a trombólise, tanto no EAMCST como no EAMSST. Como resultado, a ICP tornou-se o tratamento de escolha em doentes elegíveis com SCA [41]. Dado a necessidade de uma abordagem invasiva em pacientes com EAMCST, foram desenvolvidas técnicas para maximizar a eficácia desta forma de tratamento, mas nenhuma obteve o impacto na cardiologia de intervenção como o desenvolvimento dos *stents* coronários [18].

3.2. Stents Metálicos

Os *stents* coronários, introduzidos em 1986 (1º stent implantado por Sigwart et al., WALLSTENT®), melhoraram a segurança, e particularmente a eficácia da ICP [5,13]. Inicialmente consistiam em armações metálicas sem cobertura, com o objectivo de abrir mecanicamente as artérias lesionadas, prevenir o colapso agudo e obter taxas de reestenose inferiores, sem impacto na mortalidade, quando comparados com o método apenas por balão na doença aterosclerótica estável [18,39]. Tornaram-se na estratégia padrão de revascularização, reduzindo as taxas de cirurgia de bypass para menos de 0,5% , de reestenose de 30-40% com angioplastia por balão para 20-25% [23], e também as taxas de mortalidade e re-enfarte nas SCA [39]. Foram igualmente responsáveis por mais de 70% das ICPs realizadas no final da década de 90 [47].

Com a utilização de SM surgiu o problema iatrogénico da Trombose por *Stent* (TS) precoce (<30 dias após o procedimento). Os *stents* coronários são corpos estranhos e como tal promovem a adesão plaquetar por activação da cascata de coagulação. Além disso, a implantação por altas pressões pode ter efeito nocivo no vaso alvo expondo a subíntima

tombogénica e libertando componentes da placa para a circulação. A TS ocorria apesar do uso de heparina e antagonistas da vitamina K. A prescrição combinada de tienopiridinas e aspirina por 4 a 8 semanas e técnicas apropriadas de implantação diminuíram a taxa de TS precoce para valores aceitáveis de 1% a 1.5% [4,23].

Apesar de a implantação de SM ter mostrado ser capaz de diminuir a taxa de reestenose quando comparados com a angioplastia por balão, a reestenose intra-stent permanece um problema clínico significativo, atingindo taxas de 20-30%. Este mecanismo foi demonstrado por Hoffman et al, relatando que a área luminal tardia está muito relacionada com o crescimento tecidual e pouco com o remodelamento, concluindo que a reestenose intra-stent é sobretudo causado por proliferação da neointima [17]. Esta caracteriza-se por ser o resultado de um processo de reparação da parede arterial, após esta ter sido lesionada com a dilatação efectuada durante a angioplastia. Desta forma a reestenose intra-stent é a consequência desta tentativa de reparação, que é sobretudo uma resposta inflamatória, para a qual contribuem a libertação de factores de crescimento, assim como a migração e proliferação de células musculares lisas (Fig. 5) [10].

A ICP primária com implantação de SM estabeleceu-se como tratamento de escolha para o EAMCST [43].

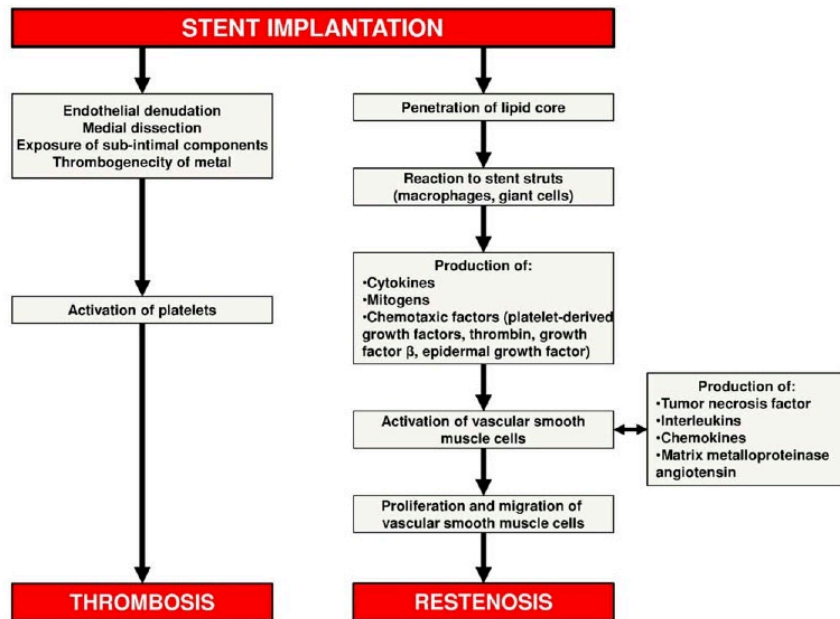


Fig. 5 – Factores que culminam na reestenose, após implantação de stent coronário (Adaptado de “Garg S, Serruys PW (2010)” [13]).

3.3. Stents revestidos por Fármacos

Uma melhor compreensão dos mecanismos relacionados com a hiperplasia da neoíntima, resultante da implantação dos SM, conduziu ao desenvolvimento dos SF que constituíram a 3ª revolução da cardiologia de intervenção [11,36]. Este novo tipo de *stent* é constituído pela mesma estrutura metálica dos anteriores, coberta por um agente antiproliferativo, cuja libertação é controlada por um fino polímero, desenhado de forma a ser relativamente inerte (de modo a reduzir o excesso de inflamação) [12].

Dois agentes antiproliferativos têm sido extensivamente estudados, constituindo a maioria dos SF implantados: a rapamicina ou “sirolimus” (SES – *Sirolimus-eluting stent*), um macrólido e imunossupressor potente, e “paclitaxel” (PES – *Paclitaxel-eluting stent*), molécula derivada da árvore *Taxus brevifolia*. Estes deram origem aos primeiros SF aprovados pela “Food and Drug Administration” (FDA) dos E.U.A.: o “Cypher” da Cordis (SES) em 2003 e

o “*Taxus*” da Boston Scientific (PES) em 2004 [9] (tabela 2). O SES actua por ligação à proteína FK50612, inibindo consequentemente o alvo da rapamicina (mTOR), bloqueando o ciclo celular na transição da fase G1 a S, e o PES induzindo a formação de cadeias estáveis de microtúbulos inibindo a divisão celular em G0/G1 e G2/M. Ambos interferem na migração e proliferação das células musculares lisas e endoteliais [23,51,58].

Tabela 2 - Especificações dos SF aprovados pela FDA (Adaptado de “Garg S, Serruys PW (2010)” [13]).

Stent	Drug (Concentration [$\mu\text{/cm}^2$])	Drug Mechanism	Polymer
CYPHER	Sirolimus	Inhibits mTOR, cytostatic	Polyethelyne co-vinyl acetate and poly-n-butyl methacrylate
TAXUS Express	Paclitaxel	Microtubule inhibitor, cell cycle arrest in G0/G1 and G2/M	Poly(styrene-b-isobutylene-b-styrene)
TAXUS Liberté	Paclitaxel	Microtubule inhibitor, cell cycle arrest in G0/G1 and G2/M	Poly(styrene-b-isobutylene-b-styrene)
Endeavor	Zotarolimus	Inhibits mTOR, cytostatic	Phosphorylcholine
Xience V	Everolimus	Inhibits mTOR, cytostatic	Polyvinylidene fluoride co-hexafluoropropylene and poly-n-butyl methacrylate

Os SF possibilitaram uma diminuição da incidência de reestenose até 75% [4,27,51] e das taxas de revascularização após ICP, mantida até 5 anos de follow-up, quando comparados com os SM. Estes também não apresentavam desvantagens aparentes: estudos relataram não existir aumento nas taxas de mortalidade, TS e EAM após 1 ano da implantação. [9]

Em 2002 foi publicado o primeiro ensaio clínico randomizado comparando SF com SM em doentes e lesões selecionadas, o estudo RAVEL (Randomized Study With the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions). 238 doentes, com lesões de risco relativamente baixo, foram randomizados de acordo com o tipo de *stent* utilizado (*Cypher* ou SM). Após 1 ano de follow-up a taxa de reestenose binária foi de 0,0% e 26,6% para o grupo tratado com o *Cypher* e SM, respectivamente [34]. Desde então, a utilização dos SF expandiu-se na prática

clínica à maioria dos subconjuntos de lesões, doentes de alto risco [4] e posteriormente a ICP primária em casos de EAMCST [24,33,45,57]. Resultados semelhantes foram obtidos para SF mais recentes, “everolimus” e “zotarolimus” [41]. Em 3 anos de existência faziam já parte de 80-90% dos procedimentos de revascularização dos E.U.A. [11]. (Fig. 6)

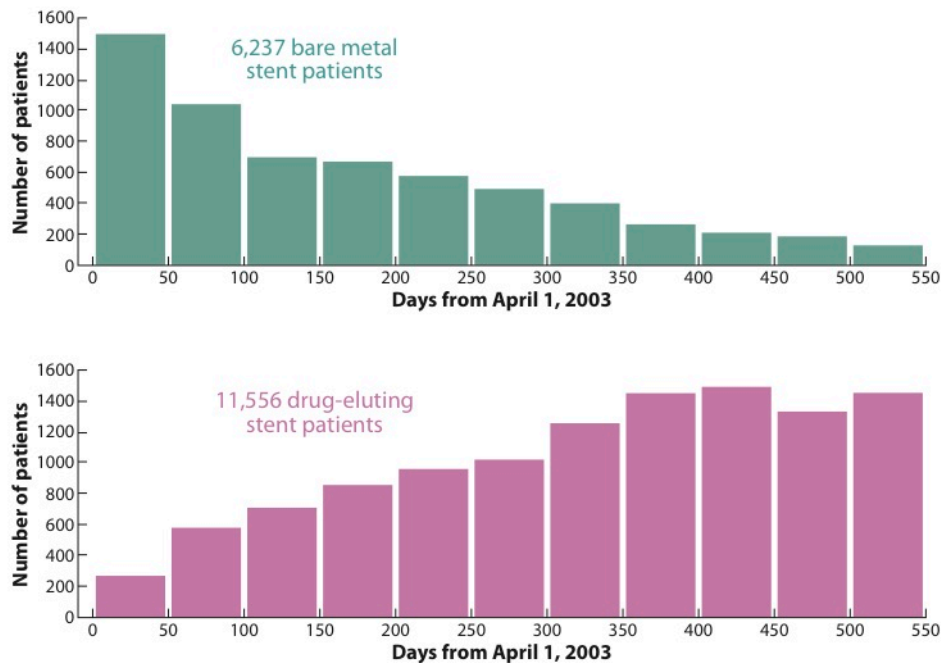


Fig. 6 – Número de stents coronários utilizados em Massachusetts, divididos por tipo de stent, entre Abril do ano de 2003 e Setembro de 2004. Os SF foram largamente adoptados, com consequente diminuição da utilização de SM (Adaptado de “Sakhuja R, Mauri L (2010)” [41]).

As indicações europeias para os SF foram definidas em 2005 (orientações da ESC). De acordo com o documento elaborado apenas os Stents *Cypher* e *Taxus* podem ser recomendados com um nível IB, tendo em conta os seus critérios de inclusão/exclusão dos estudos SIRIUS, TAXUS-IV e TAXUS-VI (tabela 3). O instituto UK NHS NICE (*Nacional Institute for Clinical Excellence*) recomenda o uso destes SF em ICPs realizadas em doentes com DAC sintomática, na qual a artéria alvo deverá apresentar calibre <3 mm (diâmetro

interno) ou a lesão > 15 mm. Esta orientação não se aplica a pessoas que sofreram um EAM nas 24h anteriores, ou com evidência angiográfica de trombo presente na artéria alvo em questão [44].

Tabela 3 - Recomendações para a utilização de SF em lesões “*De Novo*” de artérias coronárias nativas (Adaptado de “Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions (2005) [44].

DES	Indication	Classes of recommendations and levels of evidence	Randomized studies for levels A or B
Cypher stent	<i>De novo</i> lesions in native vessels according to the inclusion criteria	I B	SIRIUS
Taxus stent	<i>De novo</i> lesions in native vessels according to the inclusion criteria	I B	TAXUS-IV
Taxus stent	<i>De novo</i> long lesions in native vessels according to the inclusion criteria	I B	TAXUS-VI

Actualmente as indicações de cada SF aprovado variam para cada tipo, mas a maioria especifica as dimensões dos vasos a tratar e estão de acordo com a marca CE (*Conformité Européene*). Em geral, os *stents* coronários não são aconselhados em doentes nos quais a terapêutica dupla anti-plaquetar está contra-indicada e em lesões que não permitam a insuflação completa de um balão de angioplastia ou a colocação apropriada do *stent* [14].

O benefício primário dos SF consiste na marcada redução da reestenose. No entanto permanece indeterminado se este factor deve ser considerado durante a ICP primária. Nos ensaios pivot SIRIUS (SES) e TAXUS IV (PES) que levaram à aprovação dos SF, os doentes com EAMCST foram excluídos, permanecendo o uso deste tipo de *stent* em ICP primária como “*off label*”, não se esclarecendo se os resultados positivos em doentes electivos se aplicavam à população com SCA [1]. Existem igualmente dúvidas acerca da segurança a longo prazo dos SF, particularmente o risco de morte e TS tardia, os quais poderão ser mais pronunciados nos doentes com EAMCST [28,48].

Tabela 4 - Exemplos de SF (Adaptado de Greenhalgh et al. (2010) [14]).

Eluted agent (Group)	Eluted agent	Manufacturer	Stent	Regulatory status	Study name
Taxane/ related compounds	Paclitaxel	Cook	Supra G	No longer commercially available	ASPECT
	Paclitaxel	Guidant	ACHIEVE: Multi-Link RX PENTACSS	CE Marking (but not to be developed commercially)	DELIVER
	Paclitaxel	Cook	V-Flex plus PTX	CE Marking (but not to be developed commercially)	ELUTES
	Paclitaxel	Cook	Logic PTX	No longer available	PATENCY
	Paclitaxel	Boston Scientific	TAXUS NIRx-Express	CE marking FDA approval in USA	TAXUS I, TAXUS II (slow release cohort), TAXUS IV, TAXUS V, BASKET (PES), HAAMU-STENT, PASSION, SELECTION,
	Paclitaxel	Boston Scientific	TAXUS NIRx-Express	Moderate release stent investigational only	TAXUS II (moderate release cohort), TAXUS VI
	Paclitaxel	AMG International	Pico Elite	CE marking	APPLAUSE
	Paclitaxel	BioSensors	AXXION	CE marking	EAGLE
	QP2 (7-hexanoly taxol)	Quanam Medical/ Boston Scientific	QUANAM	Not to be developed commercially	SCORE
Rapamycin/ related compounds	Sirolimus	Cordis	CYPHER BxVelocity	CE marking FDA approval in USA	C-SIRIUS, E-SIRIUS, RAVEL, SIRIUS, Ortolani, Pache, BASKET (SES), DECODE, DESSERT, DIABETES, Li 2004, MISSION, PRISON II, SCANDSTENT, SCORPUS, SESAMI, SESMART, STRATEGY, TYPHOON

	Everolimus	Biosensors	Challenge S-stent	CE marking but no longer available	FUTURE I, FUTURE II
	Everolimus	Abbott	Xience V	CE marking FDA approval in USA	SPIRIT FIRST
	Zotarolimus (ABT-578)	Medtronic	Endeavor	CE marking FDA approval in USA	ENDEAVOR II
	Biolimus A9	BioSensors	BioMATRIX	CE marking	STEALTH
	Tacrolimus	Sorin	Janus	CE marking	Han 2007, JUPITER II
Others	Actinomycin	Guidant	Multi-Link Tetra	CE marking; Not to be developed commercially	ACTION
	Dexamethosone	Abbott	Dexamet	CE marking	Konig
	17 beta estradiol	X Cell Medical/OrbusNeichs Genous	Ethos	In trials as of 2006	ETHOS I

4. COMPARAÇÃO ENTRE *STENTS* METÁLICOS E *STENTS* REVESTIDOS POR FÁRMACOS NAS SÍNDROMES CORONÁRIAS AGUDAS

4.1. Benefícios dos *Stents* revestidos por Fármacos

O primeiro registo sobre a utilização de SF no EAMCST foi o RESEARCH, publicado por Saia et al. em 2003, um ano após o início do uso clínico do *Cypher*. Uma população de 86 doentes recebeu SES em contexto de angioplastia primária ou de recurso, tendo sido efectuado um follow-up de 6 meses. Os resultados revelaram a morte de um doente (1,1%) e ausência de enfarte recorrente, intervenções adicionais, TS aguda ou subaguda. Setenta por cento dos doentes foram, por protocolo, submetidos a controlo angiográfico, tendo o “late loss” sido de $-0,04 \pm 0,25$ mm e não se observou nenhum caso de reestenose angiográfica [10,39]. As medidas angiográficas como o “late lumen loss” (LLL) e estenose binária são usualmente usadas para avaliar a eficácia dos SF, para além dos dados clínicos (Taxa de Revascularização da Lesão alvo (TLR); Taxa de Revascularização do Vaso alvo (TVR)). Entre ambas, a estenose binária aparenta ser uma variável mais favorável, pois necessita de

apenas uma única medição , ao contrário da LLL que é efectuada duas vezes com vários meses de intervalo. Além disso, a relação da LLL e TLR é dependente das dimensões do vaso [13].

De modo a avaliar a segurança e eficácia a longo termo, Valgimigli et al. realizaram o primeiro ensaio clínico randomizado (ECR) de SF no EAM, o STRATEGY. O estudo teve em consideração as consequências financeiras da substituição de um SM por um SF. Assim, numa amostra de 175 doentes, de um único centro, compararam a estratégia de um SES adjuvado por Tirofiban (um inibidor da glicoproteína IIb/IIIa de menor custo, de modo a compensar o maior custo do SF) com a utilização de um SM adjuvado por abciximab. O objectivo primário foi composto por taxas de mortalidade, reenfarte, AVC e estenose binária após 8 meses de follow-up. Apesar de se tratar de um estudo com uma amostra relativamente pequena de doentes, os resultados revelaram-se favoráveis aos SF. Cumulativamente, o objectivo primário ocorreu em 19 % dos doentes tratados com SES e 50% nos restantes (HR 0.33; 95% CI, 0,18-0,60; P<.001). Os autores demonstraram que uma estratégia de menor custo com utilização de um SF era segura e de maior eficácia (9% de estenose binária) do que a utilização do SM (estenose binária de 36%) [57].

Em 2006 foram publicados dois ECRs de dimensões moderadas, o TYPHOON e o PASSION.

O TYPHOON consistiu num ECR prospectivo e cego, envolvendo 712 doentes de 48 centros, que comparou o SES com SM na ICP primária na instalação de EAMCST. O objectivo primário foi composto por morte relacionada com o vaso responsável, reenfarte ou TVR após 1 ano de follow-up. Foi realizado também um estudo secundário com follow-up por angiografia aos 8 meses a 174 doentes seleccionados. Os resultados obtidos foram novamente animadores, com uma TVR menor para o *Cypher* (5,6% vs 13,4%). Não ocorreram igualmente diferenças entre o grupos com SF e SM em termos de taxas de

mortalidade (2.3% vs 2.2%, respectivamente; P=1.00) e reenfarte (1.1% vs 1.4%, respectivamente, P=1.00). O grau de proliferação da neoíntima, avaliado pela média de LLL foi significativamente menor no grupo com SF (0.14±0.49 mm, vs 0.83±0.52 mm, P<0.001). As taxas de TS foram similares em ambos os grupos (3.4% vs 3.6%, P=1.00), mas superiores a estudos anteriores, nomeadamente com casos electivos, onde as taxas cumulativas variaram entre 0 e 1.1%. Permaneceu em dúvida a relação de valores superiores em contexto de EAM com a escolha do tipo de *stent*. Como doentes de alto-risco foram excluídos, o estudo não pode ser generalizável nem extensível a outros tipos de SF [45]. No PASSION foi examinado o papel do PES no EAMCST, tendo sido aleatorizados 619 doentes que receberam PES ou SM. Ao contrário do estudo anterior, não foram observadas as diferenças referidas. Apesar de se ter observado uma tendência para a redução do objectivo primário (taxas de mortalidade de causa cardíaca, reenfarte e TVR após 1 ano de follow-up) com o SF, este não apresentou significado estatístico (8.8% vs 12.8%, Risco relativo (RR) 0.63; 95% CI, 0.37-1.07; P=0.09). A incidência de TS foi similar em ambos os grupos (1.0%) [24]. No entanto os estudos apresentavam metodologias diferentes, nomeadamente a ausência de follow-up angiográfico no último. Os estudos referidos apresentam todos uma TAPD recomendada inferior a 6 meses (tabela 5).

Tabela 5 – Características de alguns ensaios randomizados sobre EAM, com TAPD até 6 meses e Follow-up até 1 ano.

	STRATEGY [57]		TYPHOON [45]		PASSION [24]	
Período do ECR	2003-2004		2003-2004		2003-2004	
Ano de publicação	2005		2006		2006	
TAPD^a	Clopidogrel 6m		Clopidogrel 6m		Clopidogrel 6m	
Objectivo primário	Mortalidade/EAM/ AVC/Reestenose		Morte de causa cardíaca/EAM/TVR		Morte de causa cardíaca/EAM/TLR	
Grupo randomizado	SES	SM	SES	SM	PES	SM
Nº Doentes	87	88	355	357	310	309
Diabetes Mellitus	17%	12%	15.5%	17.1%	10.0%	12.0%
Follow-up	8 m	8 m	1 ano	1 ano	1 ano	1 ano
Mortalidade	8%	9%	2.3%	2.2%	4.6%	6.5%
EAM	7%	9%	1.1%	1.4%	1.7%	2.0%
TS definitiva	0	3%	2.0%	3.4%	1.0%	1.0%
Reestenose angiográfica	9%	36%	3.5%	20.3%	-	-
TLR	6%	20%	-	-	5.3%	7.8%
TVR	7%	20%	7.3%	14.3%	-	-
Mortalidade/EAM/TLR	-	-	-	-	8.8%	12.8%
Mortalidade/EAM/TVR	18%	32%	7.3%	14.3%	-	-

^a Recomendações de TADP em adição à recomendação do uso de aspirina.

Devido à falta de consistência nos estudos mencionados, outros ECRs de dimensões semelhantes foram realizados de modo a avaliar a eficácia e segurança dos SF até 1 ano de follow-up, com TAPD superior até 12 meses (tabela 6). Dois estudos, DEDICATION e

MISSION utilizaram inclusivamente um espectro de seleção mais abrangente, incluindo nomeadamente lesões complexas, lesões de bifurcação, elevada carga trombótica, EAM anterior e fraca ejeção ventricular. No ensaio DEDICATION a taxa de mortalidade por causa cardíaca e total apresentaram valores superiores para os SF, 4.2% contra 1.6% e 5.1% contra 2.6%, respectivamente. No entanto, estas diferenças não foram atribuídas a TS, a qual foi idêntica em ambos os grupos. Os resultados foram consistentes com o ensaio TYPHOON na redução da estenose angiográfica, TLR e TVR, sem diferenças significativas de MACEs e mortalidade entre SF e SM [22,33,60].

Apesar de a randomização ser o método mais forte para controlar viéses, a maior parte destes estudos apresenta limitações relacionados com a falta de follow-up após 1 ano ou amostras relativamente pequenas para determinar pequenas diferenças de mortalidade e TS. Outra limitação é a impossibilidade de extrapolar os seus resultados para a população em geral. Os doentes na prática clínica podem apresentar características mais complexas. Os doentes dos ECRs são também mais complacentes com a TAPD, a qual é um forte factor preditivo de baixa mortalidade e menor TS [41].

Os estudos de meta-análise são geralmente considerados úteis na obtenção de um nível superior de evidência. Pasceri et al. realizaram uma meta-análise de 7 ECRs comparando os efeitos dos SF e SM no EAM, com um total de 2357 doentes e follow-up de 8 a 12 meses. Os resultados foram novamente positivos e de acordo com os ECRs anteriores, com diminuição significativa da TLR nos SF em relação aos SM (4.8% vs 12%, respectivamente; RR 0.40; 95% CI 0.30-0.54). Os autores referiram a necessidade de follow-up superior a 12 meses, nomeadamente em relação ao risco de descontinuação da TAPD e TS [38]. As meta-análises de De Luca et al. e Kastrati et al. obtiveram conclusões semelhantes [18] (Tabela 7).

Tabela 6 – Características de alguns ensaios randomizados sobre EAM, com TAPD até 12 meses e Follow-up até 1 ano.

	SESAMI [33]		MISSION [60]		DEDICATION [22]	
Período do ECR	2003-2004		2004-2006		2005-2006	
Ano de publicação	2007		2007		2008	
TAPD^a	Clopidogrel 12m		Clopidogrel 12m		Clopidogrel 12m	
Objectivo primário	Reestenose angiográfica		LLL angiográfico aos 9 meses		LLL angiográfico do vaso lesado	
Grupo randomizado	SES	SM	SES	SM	PES/PES	SM
Nº Doentes	160	160	158	152	313	313
Diabetes Mellitus	17,5%	23,7%	15.5%	17.1%	10.0%	12.0%
Follow-up	1 ano	1 ano	1 ano	1 ano	1 ano	1 ano
Mortalidade	1.8%	4.3%	1.3%	2.6%	5.1%	2.6%
EAM	1.8%	1.8%	5.7%	9.2%	1.6%	1.9%
TS definitiva	1.2%	0.6%	1.3%	2.0%	2.0%	2.6%
Reestenose angiográfica	9.3%	21.3%	3.5%	20.3%	<10%	20%
TLR	4.3%	11.2%	3.2%	11.2%	5.1%	13.1%
TVR	5%	13.1%	5.1%	13.2%	6.4%	16%
Mortalidade/EAM/TL R	6.8%	16.8%	-	-	8.6%	14.4%
Mortalidade/EAM/TV R	8.7%	18.7%	-	-	-	-
LLL média	0.18 mm	0.85 mm	0.12±0.43 mm	0.68±0.57 mm	0.06 mm	0.47 mm

Tabela 7 – Meta-análises de comparação de SF e SM no EAMCST (Adaptado de Iyengar S, Rabbani LE (2009) [18]).

	Pasceri et al.	Katrati et al.	De Luca et al.
Ano de publicação	2007	2007	2008
Número doentes	2357	2786	3605
Número ECRs	7	8	11
Resultados	TVR após 1 ano para os SF	TVR entre 1 e 2 anos para os SF	TVR após 1 e 2 anos para os SF

4.2. Controvérsia na utilização de *Stents* revestidos por Fármacos

O entusiasmo inicial na utilização de SF foi rapidamente atenuado após serem relatados casos de TS tardia (>30 dias) e muito tardia (>1 ano), para além de valores de taxa de mortalidade preocupantes. Apesar de rara, a TS constitui um evento imprevisível e devastador, podendo ocorrer em SF ou SM, estando associada a mortalidade significativa (40-50%) e taxa combinada de mortalidade/EAM de 50% a 70%. As consequências clínicas dependem da área de miocárdio em risco, a sua viabilidade, o grau de colaterais recrutados e a celeridade da terapêutica de reperfusão. O modo de apresentação clínica mais frequente é de EAMCST, independentemente do tipo de *stent* [5,13,26]. Os primeiros casos foram relatados por McFadden et al., tendo estes ocorrido sobretudo após descontinuação da TAPD (DTAPD) [31].

Em 2006 vários estudos apresentaram resultados negativos relativamente à segurança dos SF, nomeadamente [11,12]:

- Nordmann et al, com base nos ECRs existentes até então que compararam SF e SM, alguns com follow-up até 4 anos, obtiveram taxas de mortalidade total superiores apenas nos

SES aos 3 anos de follow-up com Odds Ratio (OR) de 1.25 (95% CI 0.91-1.73; P=9) e aos 4 anos com OR de 1.46 (95% CI 0.92-2.31;P=0,5). Os autores concluíram também que esta diferença se deveu ao aumento da taxa mortalidade não cardíaca com a utilização deste tipo de *stent*. Tais resultados contribuíram para a necessidade do estudo mais aprofundado da segurança a longo prazo dos SF. Apenas um dos ensaios incluídos apresentavam doentes com EAMCST na sua amostra. [36].

- Num estudo observacional (BASKET-LATE) de 746 doentes não selecionados, que sobreviveram após 6 meses sem MACEs após implantação de um SF ou SM, foram acompanhados durante 1 ano após DTAPD. A amostra estudada incluía doentes pertencentes ao “*real world*”, nomeadamente indicações “*off label*” e 60% foram intervencionados por SCA. Apesar de aos 18 meses a taxa combinada de mortalidade cardíaca/EAM ter sido semelhante para ambos os tipo de *stent*, após a DTAPD (7-18 meses), estes eventos ocorreram em 4,9% nos doentes com SF contra 1.3% nos doentes com SM. Paralelamente, a taxa de TS tardia foi duas vezes mais frequente para os SF (2.6% vs 1.3%). Os autores concluíram que após DTAPD existiu um aumento das taxas de mortalidade cardíaca/EAM, possivelmente por TS tardia. Apesar dos resultados controversos, o estudo realça a necessidade de se efetuar um ponderação prévia entre os benefícios dos SF na diminuição da reestenose e o possível aumento de eventos nefastos relacionados com TS, para além do risco de 2% por ano de hemorragia que advém da TAPD [40].

- Camenzind et al, por meta-análise de ECRs de doentes com doença estável até 4 anos de follow-up, relatou um aumento significativo em 2.35% do risco de morte e EAM nos SES em comparação com os SM (6.26% vs 3.91%), associando a um aumento de TS tardia e sugerindo a persistência do risco até 3 anos. Uma das críticas a este estudo foi o facto de a análise ter tido como fonte os trabalhos publicados na literatura e não os dados individuais registados doente a doente [39]. Ioannis Iakovou et al. avaliaram através de um estudo

prospectivo observacional a incidência, factores preditivos e impacto clínico da TS após implantação de SES e PES na prática clínica rotineira, num total de 2229 pacientes “*real world*”. Os resultados em 9 meses de follow-up revelaram a presença de TS em 1.3% dos doentes, subaguda (0.6%) e tardia (0.7%), com uma taxa de mortalidade de 45% nos mesmos. Os factores preditivos da TS detectados foram: DTAPD ([HR], 89.78; P<0.001), IR (HR, 6.49; P<0.001), lesões de bifurcação (HR, 6.42; P<.001), diabetes (HR, 3.71; P<0.001), e baixa fracção de ejeção ventricular (HR, 1.09; P<0.001) [16]. Daemen et al. sugeriram que em doentes com lesões complexas e SCA, refletindo em taxas de mortalidade superiores, a incidência de TS tardia ocorre segundo um ritmo constante até 3 anos de follow-up (Fig. 7), tendo obtido uma incidência cumulativa de 2.9% e identificado o SCA como factor preditivo de TS [8].

- Devido à ausência de ensaios randomizados envolvendo a utilização “*off-label*” de SF com follow-up longo, a avaliação de dados provenientes de registos poderia fornecer informações importantes acerca da eficácia e segurança destes. Deste modo, no registo SCAAR (*Coronary Angiography and Angioplasty registry*) da Suécia, os SF e SM foram comparados em 20000 doentes com follow-up até 3 anos. Os resultados foram negativos para os SF, com uma taxa de mortalidade aos 3 anos superior (Risco Relativo (RR) ajustado, 1.18; 95% CI, 1.04 to 1.35) [25]. Posteriormente, tendo em conta 47967 doentes do mesmo registo, foi efectuada uma análise semelhante, com follow-up disponível de 1-5 anos (média de 2.7 anos). A amostra abrangia a doença coronária estável, instável e EAMCST. Os resultados não demonstraram diferenças significativas em termos de mortalidade e EAM combinados (RR 0.96) ou mortalidade e EAM individuais (RR 0.94 e 0.97 respectivamente). A taxa média de reestenose durante o 1º ano foi de 3 eventos por 100 pessoas para os SF contra 4.7 para os SM (RR ajustado 0.43). Entre doentes de alto risco, o risco ajustado de reestenose foi inferior para os SF em cerca de 74%. Os SF mostraram estar associados a incidências semelhantes a longo

prazo de morte e EAM, oferecendo uma diminuição clinicamente importante da taxa de reestenose entre doentes de alto risco [19]. As diferenças entre as 2 publicações podem ter resultado de uma selecção de doentes e lesões mais apropriada, uma implantação mais adequada dos *stents* e melhor aderência à TAPD [13].

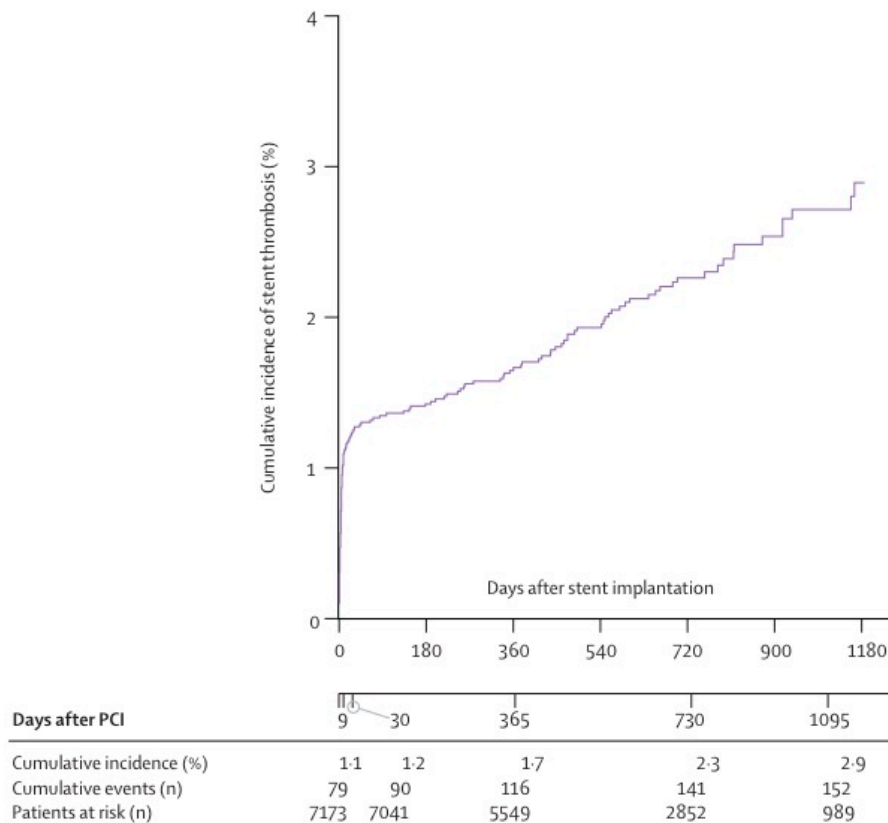


Fig. 7 - Curva de sobrevivência Kaplan-Meier da incidência cumulativa de TS em doentes intervencionados com SES e PES (Adaptado de Daemen J et al. (2007) [8]).

Devido à controvérsia gerada, a FDA apresentou em 2006 as seguintes conclusões:

1. Quando os SF são utilizados no contexto das indicações aprovadas, o risco de trombose não é superior às vantagens na redução da TLR contra os SM;
2. A utilização “*off-label*” está associada a um aumento dos riscos de trombose precoce e tardia, morte e EAM;
3. Recomendação da continuação da TAPD até 12 meses nos SF;

4. São necessários estudos de maior dimensão de modo a avaliar a segurança dos SF a longo prazo e esclarecer o problema da TS [9].

É de referir que a documentação de TS por angiografia subestima a incidência real deste evento, pois alguns doentes desenvolvem EAM ou morrem sem que seja realizada uma angiografia de controlo. Numa tentativa de correção desta questão foram formuladas novas definições de TS pelo Academic Research Consortium (ARC) [7] (Fig. 8).

Timing.

Acute stent thrombosis:	0 – 24 h post-stent implantation
Subacute stent thrombosis:	> 24 h – 30 days post-stent implantation
Late stent thrombosis(*):	> 30 days – 1 year post-stent implantation
Very late stent thrombosis(*):	> 1 year post-stent implantation

* including 'primary' as well as 'secondary' late stent thrombosis; 'secondary' late stent thrombosis is a stent thrombosis after a target segment revascularization.

Three categories of evidence in defining stent thrombosis.

Definite stent thrombosis

Angiographic confirmation of stent thrombosis

Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) flow is:

- (a) TIMI flow grade 0 with occlusion originating in the stent or in the segment 5 mm proximal or distal to the stent region in the presence of a thrombus(*).
- (b) TIMI flow grade 1, 2, or 3 originating in the stent or in the segment 5 mm proximal or distal to the stent region in the presence of a thrombus(*)

AND at least one of the following criteria has been fulfilled within a 48 h time window:

- 1) new onset of ischaemic symptoms at rest (typical chest pain with duration >20 min)
- 2) new ischaemic ECG changes suggestive of acute ischaemia
- 3) typical rise and fall in cardiac biomarkers (refer to definition non-procedural related MI).

Pathologic confirmation of stent thrombosis

Evidence of recent thrombus within the stent determined at autopsy or via examination of tissue retrieved following thrombectomy.

Probable stent thrombosis

Considered to have occurred after intracoronary stenting in the following cases:

- 1) Any unexplained death within the first 30 days.
- 2) Irrespective of the time after the index procedure any MI, which is related to documented acute ischaemia in the territory of the implanted stent without angiographic confirmation of stent thrombosis and in the absence of any other obvious cause.

Possible stent thrombosis

Clinical definition of possible stent thrombosis is considered to have occurred with any unexplained death from 30 days following intracoronary stenting until end of trial follow-up.

Fig. 8 – Definições ARC da TS (Adaptado de “Meeting Report, ESC Forum on Drug Eluting Stents, European Heart House, Nice, 27–28 September 2007 (2009) [7]).

Em resposta aos resultados conflituosos e indicações da FDA, vários estudos foram desenvolvidos, nomeadamente meta-análises com grandes amostras populacionais que demonstraram taxas comparáveis de mortalidade e EAM entre SF e SM a curto e longo prazo (Tabela 8). No entanto, os resultados relativos a TS foram variáveis. Stone et al., por análise de um total de 9 ECRs obtiveram taxas de TS precoce e tardia semelhantes após 4 anos de follow-up entre SES e SM (1.2% e 0.6%, respectivamente; P=0.20) e entre PES e SM (1.3% e 0.9%, respectivamente). No entanto foram relatados valores de TS muito tardia (entre 1 e 4 anos de follow-up) de 0.6% para os SES, contrastando com 0% nos SM e 0.7% para os PES contra 0.2% nos SM [54]. Numa meta-análise mais abrangente de 38 ECRs (18023 doentes), a taxa total de TS definitiva foi semelhante entre SES, PES e SM. Da mesma maneira, a taxa de TS muito tardia revelou-se superior nos PES quando comparados com os SES (0.5% vs 0.21%; HR: 0.3; 95% CI: 0.05-0.98; p=0.046) e SM (0.5% vs 0.05%; HR:20.02; 95% CI: 3.92-221.7; p=0.001). Pelo contrário após reajuste para as definições ARC não foram detectadas diferenças significativas [50]. Os resultados de Mauri L et al. foram consistentes com os do estudo anterior, revelando incidências semelhantes de TS aos 4 anos de follow-up nos dois tipos de *stent*. O critério ARC que mais incluiu eventos de TS foi o de TS provável, particularmente após 1 ano da intervenção. A categoria de TS definitiva revelou-se mais restritiva devido à necessidade de confirmação por angiografia ou autópsia, mesmo sendo a clínica consistente com TS [29]. Nestes estudos, apenas Stettler et al. incluíram ECRs de doentes intervencionados para SCA, tendo sido excluídas as indicações “*off-label*”, as quais constituíam a grande maioria da intervenções realizadas.

Tabela 8 - Taxas de TS em estudos de Meta-análise com follow-up de 4 anos.

	Stone et al. [54]		Stettler et al. [50]		Mauri et al. [29]	
Tipo de stent	SES vs SM	PES vs SM	SES vs SM	PES vs SM	SES vs SM	PES vs SM
Nº doentes	878 vs 870	1755 vs 1758	4643 vs 4003	4327 vs 4003	878 vs 870	1400 vs 1397
Follow-up	4 anos	4 anos	4 anos	4 anos	4 anos	4 anos
ST total	1.2% vs	1.3% vs	HR: 1.00	HR: 1.38	3.6 % vs	3.2 % vs
(SF vs SM)	0.6%	0.9%			3.3%	3.5%
ST precoce	0.5% vs	0.5% vs	HR: 1.02	HR: 0.95	0.5 % vs	0.5% vs 0.5
(SF vs SM)	0.1%	0.6%			0.3%	%
ST tardia	0.1% vs	0.2% vs	HR: 1.14	HR: 1.61	0.2 % vs	0.9% vs 0.9
(SF vs SM)	0.5%	0.1%			1.3%	%
ST muito	0.6% vs	0.7% vs	HR: 1.43	HR:3.57	2.9 % vs	1.8% vs
tardia	0.0%	0.2%			1.7%	2.1%
(SF vs SM)						

A utilização “*off-label*” dos SF foi definida como a sua implantação em lesões ou subconjuntos de doentes que não foram extensivamente estudados em ECRs. Este grupo inclui doentes com EAMCST, lesões crónicas totais, lesões de excertos da veia safena, lesões de bifurcação, lesões ostiais, lesões do tronco da artéria coronária esquerda, lesões reestenóticas intra-stent, diâmetros pequenos ou grandes do vaso (<2.5 mm ou >3.75 mm), lesões longas (<28 mm), e ICP efectuada em lesões ou vasos múltiplos [2]. Na ausência de ECRs, os estudos provenientes de registos podem ser bastante úteis. No registo ARRIVE, foi estudada a incidência de TS na utilização expandida do PES em 7492 doentes com follow-up

de 2 anos, revelando uma incidência de TS total superior aos ECRs anteriores (2.6%) e uma maior taxa de TS na utilização expandida contra o uso comum (3.3% vs 1.4%, $P < 0.001$) [26]. No maior registo existente na avaliação dos SF, o STENT (*Strategic Transcatheter Evaluation of New Therapies*), foi obtida uma taxa de TS total para a utilização “*off-label*” aos 2 anos inferior ao registo anterior (1.5%); um aumento das taxas de mortalidade, EAM e MACE no grupo “*off label*” quando comparado com a implantação do SF em doentes “*on label*” aos 9 meses e 2 anos de follow-up , tendo-se observado na taxa de TS apenas um aumento significativo aos 9 meses (0.6% vs 1.0%; HR: 1.62; 95% CI: 1.10-2.39; $p=0.04$). No entanto, quando comparados com o uso “*off label*” dos SM, os SF revelaram-se superiores, apresentando taxas de mortalidade, EAM e MACE inferiores aos 9 meses e 2 anos, e de TS apenas significativa aos 9 meses (Fig. 9). Assim, apesar de a taxa de eventos adversos ser superior em doentes com perfil clínico e de lesões de maior risco, os SF aparentam ser superiores quando utilizados nestes subgrupos de doentes, nomeadamente em doentes com EAMCTS. [2].

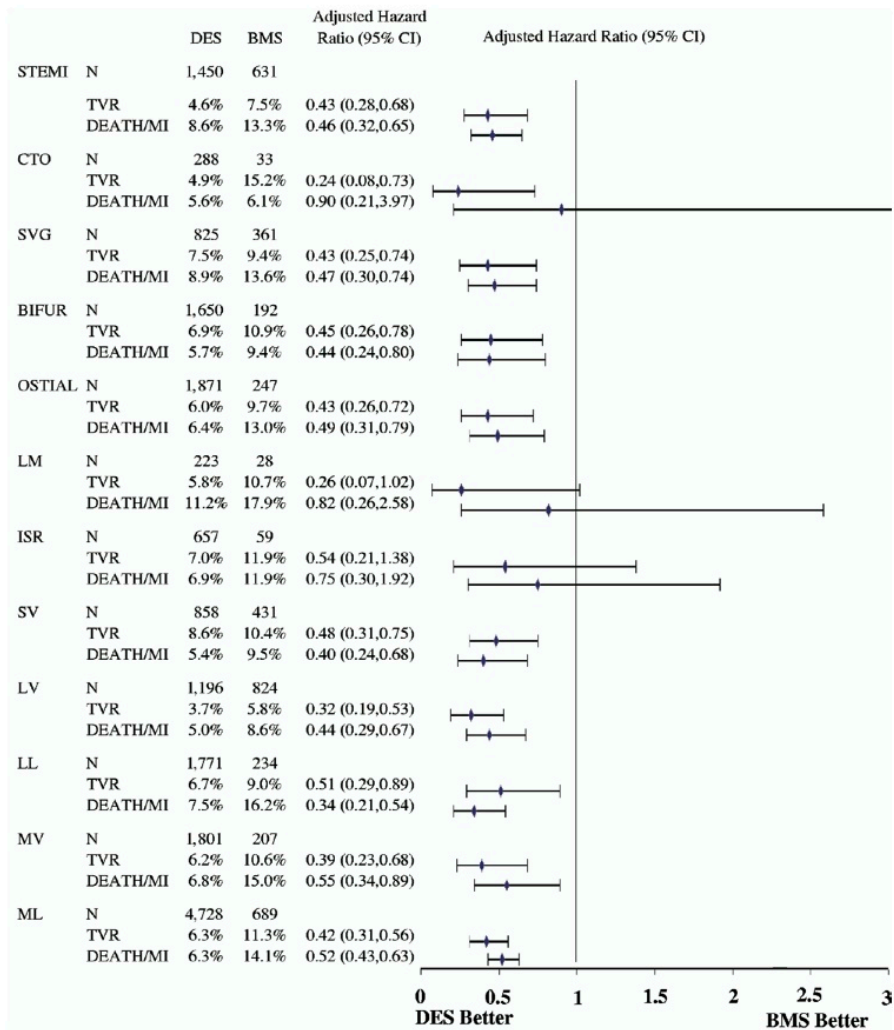


Fig. 9 – Comparação de eventos entre SF e SM nos subgrupos “off label”. Resultados ajustados aos 9 meses de follow-up para as taxas de TVR e mortalidade/EAM. BIFUR = bifurcation lesions; CTO = chronic total occlusion; ISR = in-stent restenosis; LL = long lesion; LM = left main artery; ML = multilesion percutaneous coronary intervention; MV = multivessel percutaneous coronary intervention; STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction; SV = small vessel; SVG = saphenous vein graft. (Adaptado de “Brodie BR, Stuckey T, Downey W, et al (2008)” [2]).

Especificando apenas os SCA, resultados conflituosos também foram publicados, nomeadamente em registos. Gabriel Steg et al realizaram um estudo observacional

multinacional a partir do registo GRACE (*Global registry of acute coronary events*) com o intuito de avaliar o factor mortalidade após intervenção coronária percutânea em indivíduos com EAMCST. De 5093 doentes incluídos, 1313 (26%) receberam um SF e 3780 (74%) apenas SM, apresentando os últimos um maior risco de morte através do cálculo do *score* GRACE. A taxa de mortalidade não ajustada foi semelhante entre os 2 grupos nos primeiros 6 meses, e superior nos doentes com SF dos 6 meses aos 2 anos de follow-up (6.3% vs. 1.6%). Dado as diferenças de base entre os grupos foi realizada igualmente uma análise de sobrevivência por modelos Cox com ajuste para os principais factores de risco. Os resultados foram consistentes, sem diferença significativa de mortalidade após 6 meses (HR 0.65, P=0.21) ou 1 ano (HR 0.74, P=0.34) e aumento da mortalidade tardia durante o período de 6 meses a 2 anos (HR 4.60, P=0.01) ou de 1 ano a 2 anos (HR 7.06, P=0.02). É de referir que o período de 6 meses a 2 anos coincide com o início da descontinuação da terapêutica médica por tienopiridinas pela maior parte dos doentes. No gráfico de sobrevivência Kaplan-Meier é perceptível a tendência para o aumento da mortalidade em doentes com SF enquanto que nos indivíduos com SM a mortalidade atinge um “plateau” entre os 6 meses e o 1 ano após alta hospitalar (Fig. 10) [48]. Como apreendido pelos autores, a análise GRACE foi ajustada para um número limitado de características e follow-up de 2 anos, baseada em sondagens por telefone, e apenas foi completa para 55% dos doentes tratados com SM e 60% dos tratados com SF. Estes factores podem ser responsáveis por viéses neste estudo. No entanto, estas observações contribuíram igualmente para o aumento da preocupação em relação à utilização de SF no EAM. Por longos períodos de follow-up, outros registos internacionais não reproduziram os resultados do GRACE. Os registos T-SEARCH e RESEARCH publicaram resultados com 4 anos de follow-up. Em 1738 doentes consecutivos com EAMCST, apesar de uma maior incidência de TS tardia (2.7% SES, 0.9% PES, 0 BMS, p-valor não reportado.),

existiu uma tendência não significativa para uma sobrevida superior nos SES contra SM (mortalidade 11.4% SES, 16.4% BMS, HR ajustado 0.63) [41].

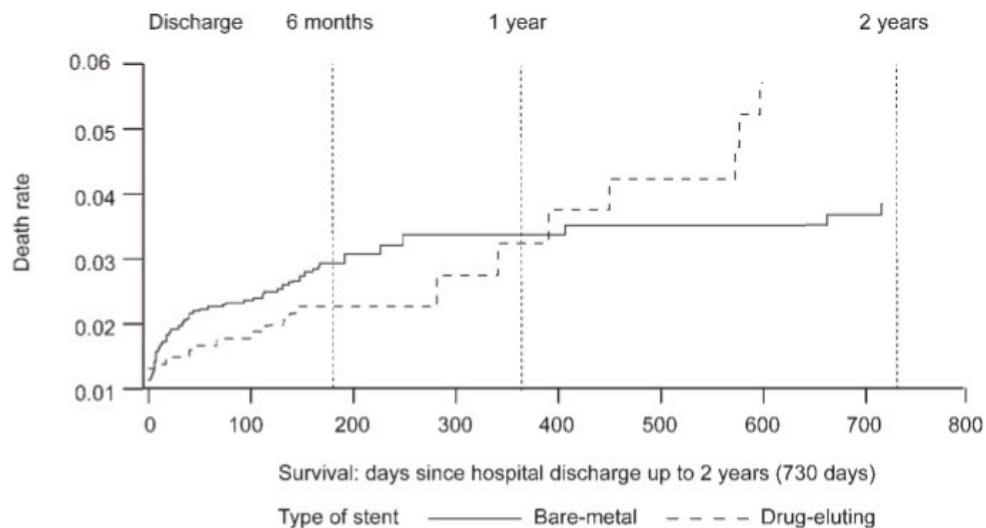


Fig. 10 – Análise de sobrevivência após alta hospitalar aos 6 meses e 1 ano em doentes com EAMCST implantados com SF e SM (Adptado de “Steg G et al.” (2009) [48]).

4.3. Factores preditivos da Trombose por *Stent*

A TS é uma entidade de causa multifactorial, em que factores inerentes ao paciente interagem com as características do *stent*, da técnica de colocação e sucesso da sua colocação e da lesão em si. [12,18]

4.3.1. Factores relacionados com o *stent*

4.3.1.1. Atraso na endotelização por acção de fármacos antiproliferativos

Os SF são caracterizados por possuir, aderentes à sua estrutura, fármacos com actividade antiproliferativa que vão atrasar a proliferação endotelial no local da lesão. Ao impedir a proliferação da intima, serão responsáveis por uma diminuição da ocorrência de re-estenose,

diminuindo a necessidade de revascularização [58]. No entanto, uma vez que o endotélio é impedido de revestir a estrutura potencialmente trombogénica que é o *stent*, este mantém-se exposto à corrente sanguínea, podendo desencadear trombose local [12,23,41]. De facto, estudos demonstraram que a ausência de cobertura endotelial seria um dos factores histológicos mais preditivos de TS [23]. Por outro lado, também a inflamação local da parede do vaso, provocada pela presença do *stent*, pode ser responsável pela infiltração de células inflamatórias, com atraso na reendotelização, assim como destruição da média e remodelação positiva, resultando em atraso na cicatrização local [4].

Com a introdução de polímeros biodegradáveis na estrutura do *stent*, foi possível verificar uma melhor endotelização [12], com menor risco trombogénico.

4.3.1.2. Características dos Polímeros

A ocorrência de TS pode também ser causada pela presença de hipersensibilidade [41]. Verificou-se que a presença de hipersensibilidade é principalmente encontrada mais de um ano após a colocação do *stent*, estando portanto relacionada com a persistência do polímero e não com o fármaco constituinte dos SF, que nesta altura deverá estar totalmente eluído [23,35].

Polímeros duráveis mostraram ser causa de inflamação vascular local, com presença de infiltrados eosinofílicos, reacções trombogénicas e apoptose de células musculares lisas, assim como necrose da média e deposição excessiva de fibrina, factores que, em conjunto, poderão ser causa de ST [12,20,23,41,58].

Com o desenvolvimento de novos polímeros mais biocompatíveis, foi possível verificar uma diminuição da inflamação local e a minimização dos factores adversos com ela relacionados [12,23].

4.3.1.3. Design do stent

As características estruturais do *stent*, como o tamanho da malha, a composição da estrutura metálica e da sua superfície, também podem influenciar a formação de trombose local.

4.3.2. Factores relacionados com o procedimento

4.3.2.1. Expansão do stent

A subexpansão do stent com área seccional mínima é considerada como um factor preditivo major para a formação de trombose, tanto em SF como SM [12]. Foi sugerido que o efeito mecânico da subexpansão pode dar origem a tensões de cisalhamento anormais, que seriam um desencadeante importante de trombose precoce. Por outro lado, a trombose tardia e muito tardia seriam mais influenciadas por aposição incompleta do *stent* ou por remodelação positiva [12].

Expansão incompleta e subdimensionamento do *stent* pode ser mais comum em casos de EAMCST, pela presença de trombo e de espasmo coronário intenso, podendo predispor a malposição tardia e a TS [3,48].

Este problema pode ser minimizado com a insuflação prolongada do balão de colocação.

4.3.2.2. Aposição incompleta do stent (ISA)

Define-se como a separação de pelo menos uma das malhas do stent da superfície da intima do vaso, com evidência de presença de sangue entre a estrutura e a parede [6,41].

Esta entidade pode ocorrer de forma aguda, sendo possível detectá-la na altura da colocação, com possível auto-resolução ou tratamento por angioplastia por balão, ou de forma tardia, sendo apenas detectada no follow-up do doente. Quando detectada tardiamente, está associada a aumento da TS, principalmente tardia e muito tardia, quer esteja presente desde a colocação

do *stent* (tardia persistente) quer tenha ocorrido de novo e apenas detectada no follow-up (tardia adquirida) [12].

Existem diferenças quanto à ocorrência de ISA conforme se trata de um SM ou SF. O risco de aposição incompleta tardia é mais comum nos SF, provavelmente pelo efeito de remodelação positiva dos fármacos antiproliferativos ou como resultado da diminuição do volume da placa de ateroma subjacente ao *stent* [41]. ISA mostrou ser mais comum em pacientes com EAMCST e estar relacionada com TS muito tardia em casos de uso de SF [3]. A carga trombótica relacionada com a ocorrência de EAMCST também influencia este factor, sendo de prever uma maior incidência de aposição incompleta do *stent* nestes casos e, conseqüentemente, uma maior taxa de TS, já que se verifica a dissolução do trombo e dos resíduos da placa de ateroma [6,41,43].

A incidência de ISA também varia conforme as características da lesão, sendo mais comum quando ocorre ruptura da placa de ateroma, presença de trombose, placa rica em lípidos e fibroateroma de revestimento fino [12,48]. Lesões calcificadas estão relacionadas com a ocorrência de ISA persistente, uma vez que a presença de calcificações não permite a expansão homogénea e adequada do *stent* [6].

No entanto, ainda não são claros os mecanismos que levam à formação de TS, podendo esta ser resultado de inflamação crónica local, atraso de cicatrização que pode levar a necrose tecidular e erosão em volta do *stent* com deposição de fibrina e plaquetas entre a intima e a sua estrutura [6,12].

4.3.3. Factores relacionados com a lesão

O risco de TS é também influenciado pelo tipo de lesão. Lesões de risco elevado para TS incluem lesões de grande extensão, lesões localizadas em vasos de pequeno calibre e lesões de características complexas [2,8,26].

Verificou-se que lesões com mais de 28mm de extensão e em que existia calcificação estavam relacionadas com aumento de risco de TS precoce, enquanto que lesões em vasos de pequeno calibre (<3.0mm) seriam responsáveis por TS tardia [26].

4.3.3.1. Lesões extensas

O comprimento do *stent* utilizado mostrou ser um factor preditivo independente de TS aguda e tardia [12]. Verificou-se que quanto maior o comprimento do *stent* a utilizar, mais difícil seria a colocação correcta do mesmo, levando a malposição e aposição incompleta e predispondo a tensões de cisalhamento anormais, com aumento do risco de trombose [20].

4.3.3.2. Lesões complexas

O estudo ARRIVE demonstrou que a complexidade da lesão aumenta o risco de TS [26].

4.3.3.3. Lesões de Bifurcação

Lesões localizadas a nível de bifurcações mostraram ser um factor preditivo independente de TS [16]. As lesões localizadas em bifurcações arteriais podem predispor a trombose pela indução de distúrbios no fluxo sanguíneo e indução de tensões de cisalhamento anormais [20].

4.3.4. Factores relacionados com o individuo

Factores biológicos relacionados com o individuo, tal como doença renal crónica ou braquiterapia anterior, mostraram poder estar relacionados com aumento de TS muito tardio [26]. Muitos outros factores individuais podem contribuir para o aumento desta ocorrência, quer em termos precoces como tardios, já que, tanto factores locais como sistémicos, podem influenciar a resposta à presença do *stent* e possível fármaco que o acompanha. Por outro

lado, nos doentes considerados de alto risco, é difícil concluir se a ocorrência de ST está relacionada com o stent, SF ou SM, ou com a progressão da doença aterosclerótica [26].

4.3.4.1. Apresentação clínica

Pacientes com manifestações de doença coronária aguda ou EAMCST, podem estar sujeitos a risco mais elevado de TS [12,41], já que estão particularmente predispostos a problemas relativos à colocação de *stent* e estabilização da lesão [48].

A presença de trombo no local da lesão pode promover a aposição incompleta do stent, da mesma maneira que a ruptura da placa de ateroma pode levar à protusão da estrutura do mesmo para o interior do core necrótico, factores que podem estar relacionados com maior risco de TS [35,43,48].

Sianos et al procuraram averiguar o impacto da carga trombótica na frequência da TS após implantação de um SF por STEMI, através de um estudo retrospectivo de uma amostra de 812 doentes com follow-up médio de 18.2 +/- 7.8 meses. A TS foi definida como oclusão parcial ou completa do segmento abrangido pelo stent com evidência de trombo e um evento isquémico agudo concomitante. A presença de uma carga trombótica elevada revelou-se como o factor preditivo mais forte para a TS (HR 8.73, p<0.001), com uma incidência documentada por angiografia de 3.2% aos 2 anos. É de referir que esta última não inclui os casos de morte súbita e EAM recorrente, os quais podem estar relacionados com esta complicação, subestimando o seu valor real. Além disso, foram registados outros casos de TS para além da janela dos 2 anos. É racional que quanto maior for a carga trombótica, maior será a incidência de aposição incompleta do stent que poderá ser responsável pela maior taxa de TS nestes pacientes [43].

Dados histopatológicos demonstraram ainda que o risco de TS pode aumentar devido ao atraso na endotelização da lesão, com manutenção da deposição de fibrina a nível local. Esta

ausência de cicatrização é principalmente encontrada no local da lesão de pacientes intervencionados por EAMCST, contrariamente àqueles que receberam *stent* por comprometimento vascular com sintomas de angina estável [12,35,41,48].

A presença de rotura ou erosão de uma placa aterosclerótica coronária em casos de EAM e a colocação do *stent* em contacto directo com o núcleo lipidonecrotico pode atrasar a cicatrização local, principalmente nos SF, em que a reendotelização do *stent* permanece incompleta até aos 40 meses, ao contrário dos SM, nos quais esta ocorre geralmente de forma completa até aos 6 meses [48].

Apesar de tudo, no que se refere a intervenção por EAMCST, não houve diferença quanto ao risco de TS precoce e tardia na comparação entre SF e SM. Relativamente à TS muito tardia, os SF demonstraram um risco aumentado para esta condição [12].

4.3.4.2. Diabetes Mellitus

O estado pró-trombótico e pró-inflamatório característico do doente diabético poderá ser causa de risco aumentado para TS relacionado com este tipo de doentes [12].

Esta particularidade do doente diabético relaciona-se com a resistência à insulina e com as alterações induzidas pela hiperglicemia a nível plaquetar e da coagulação [12].

Por outro lado, a diabetes está comumente associada a múltiplas co-morbilidades e lesão de órgão alvo. A aterosclerose agressiva e a resistência comum a fármacos antiplaquetares também contribuem para as possíveis complicações após a colocação stents arteriais.

4.3.4.3. Duração da terapêutica antiplaquetar dupla

Como já referido, foi demonstrado que o término precoce da terapêutica antiplaquetar é um dos factores de risco independentes mais significativos para a ocorrência de ST precoce e tardia [20,26,58], principalmente se esta ocorrer nos primeiros 6 meses após o procedimento.

O término precoce da terapêutica pode estar relacionado com diversos factores, que incluem complicações da terapêutica, tais como alergias ou sangramento, factores relacionados como o doente, como baixa aderência à terapêutica, seja por pouca informação ou pelos custos elevados da mesma, ou ainda pela necessidade de outros procedimentos que impliquem paragem momentânea da terapêutica, tais como cirurgia.

Por outro lado, foram encontradas evidências de que o risco de trombose pode manter-se, apesar da manutenção prolongada da terapêutica antiplaquetar dupla, quer em SF como em SM [29].

4.3.4.4. Resistência ao clopidogrel

Alguns doentes podem mostrar-se resistentes à terapêutica antiplaquetar, estando assim em sob maior risco para TS. Tal resistência pode estar relacionada directamente com as características genéticas e celulares do indivíduo, em combinação com outros factores como co-morbilidades ou interações farmacológicas [12].

4.4. Avaliação adicional dos riscos/benefícios dos *Stents* revestidos por Fármacos nas Síndromes Coronárias Agudas

Até 2008 existiam resultados limitados de ECRs comparando a utilização de SF com SM em indicações “*off label*”. Apesar de já se encontrarem publicados ECRs relativos à avaliação de doentes com EAMCST, o número das amostras e prolongamento do follow-up era considerado insuficiente [2]. Estudos anteriores revelaram uma associação entre a utilização

de SF nos SCA e o aumento das taxas de mortalidade, EAM, MACE e TS, nomeadamente TS muito tardia, comparando com a doença estável. Actualmente temos à disposição dados provenientes de registos, ECRs e meta-análises de dimensões superiores que apresentaram resultados consistentes a favor dos SF em termos de eficácia e segurança, quando comparados com os SM.

4.4.1. Registos

Laura Mauri et al. realizaram o maior estudo observacional na comparação entre SF e SM no EAM, num total de 7217 doentes, 4016 implantados com um SF e 3201 com um SM, até 2 anos de follow-up. Os resultados obtidos foram favoráveis aos SF com redução nas taxas de risco ajustado de mortalidade, reenfarte e revascularização repetida (tabela 9). Ao contrário de estudos anteriores, os SF revelaram-se superiores em termos de eficácia, sem resultados preocupantes em termos de segurança, numa população não selecionada, incluindo doentes com EAMSST [30].

Tabela 9 – Resultados do maior estudo observacional comparando SF e SM no EAM.

Tipo de stent	Risco ajustado de mortalidade		Risco ajustado e reenfarte		Risco ajustado de revascularização repetida	
	SF	SM	SF	SM	SF	SM
EAM	10.7%	12.8%	8.8%	10.2%	9.6%	14.5%
EAMCST	8.5%	11.6%	7.0%	8.0%	10.2%	13.9%
EAMSST	12.8%	15.6%	10.3%	13.3%	9.8%%	15.2%

4.4.2. Ensaios clínicos randomizados

Emilio Di Lorenzo et al realizaram o primeiro ensaio randomizado (PASEO) acerca dos benefícios dos SF (Sirolimus e Paclitaxel) quando comparados com SM em angioplastia primária de doentes com EAMCST, com 4 anos de follow-up. Entre outubro de 2003 e dezembro de 2005, 270 doentes foram randomizados. Quando comparados aos SM (14.4%), tanto os SES (4.4%, HR 0.29, P=0.023) e PES (3.3%, HR 0.21, P=0.016) obtiveram uma redução significativa na TLR após 1 ano de follow-up. Relativamente ao follow-up a longo prazo, não se observaram diferenças em termos de mortalidade, recorrência de enfarte, e incidência combinada de mortalidade e recorrência de enfarte. No entanto, mais uma vez, quando comparados com os SM (21.1%) os SF, de paclitaxel (6.7%, HR0.29, P=0.008) e sirolimus (5.6%, HR 0.24, P=0.002) apresentaram uma taxa de revascularização da lesão-alvo inferior aos SM (21.1%). Foi registado um caso de TS nos grupo dos SM e outro no grupo dos PES, ambos antes dos 30 dias após o procedimento. É de referir que não ocorreu abandono precoce da TAPD durante os 6 meses instituídos. Não foi registado qualquer outro caso após este período [28]. Os resultados a 4 anos dos ECR TYPHOON e de 5 anos do STRATEGY mostraram-se de acordo com o estudo anterior [46,55] (tabela 5). Divergindo parcialmente destes estudos, o ECR PASSION, apresentou aos 5 anos de follow-up ausência de diferença significativa na taxa total combinada de mortalidade de causa cardíaca, EAM recorrente e TLR. A diferença da taxa de TLR entre PES e SM aos 5 anos (HR: 0.71, P= 0.21) foi semelhante ao resultado após 1 ano (HR: 0.68, P= 0.23). As taxas TS definitiva/provável foram semelhantes aos 5 anos. No entanto, alguns casos relatados de TS muito tardia ocorreram quase exclusivamente no grupo do PES [61]. Estes estudos devem ser interpretados com cuidado, considerando a sua pequena dimensão, critérios de exclusão, e a falta de poder para detectar diferenças de TS. Além disso, no TYPHOON apenas 70% dos doentes estavam disponíveis no final da avaliação [13].

O ensaio HORIZONS-AMI é um estudo randomizado de larga escala, o maior que existe actualmente, desenhado para, em segundo plano, avaliar a segurança e eficácia do PES, *TAXUS*, quando comparado com um SM idêntico *EXPRESS* em doentes com EAM, intervencionados por ICP, numa amostra de 3011 doentes, com resultados após 30 dias, 1 ano e anualmente até aos 5 anos. Existe uma grande expectativa nos seus resultados a longo prazo [32]. Os resultados aos 24 meses de follow-up associaram a utilização do PES a uma diminuição significativa da reestenose, em termos de TLR e TVR. Através de controlo angiográfico aos 13 meses, também se obtiveram reduções significativas em termos de LLL e estenose binária no grupo tratado com PES. Também se obtiveram resultados positivos nos objectivos primários de segurança, com uma taxa combinada de mortalidade, EAM, AVC e TS semelhante entre o PES e SM (11,0%, 11,2%, $p = 0.90$, respectivamente). Na apresentação dos resultados a 2 anos, referiu-se uma taxa de TS considerável em ambos os tipos de stent, de 4.1% (definitiva/provável). A hipótese sugerida foi relativa à TAPD, pois aos 2 anos 30% dos doentes encontravam-se medicados com TAPD, enquanto que após 1 ano este número era de 80%, quando as taxas de TS eram de 3.1% e 3.4% para o PES e SM, respectivamente [13,52,64]. Os resultados dos 3 anos de follow-up já foram apresentados no encontro TCT 2011 (*Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*), que revelaram, na comparação dos SF com SM, persistência da redução da TLR, incluindo os doentes com controlo angiográfico, sem diferença significativa de MACEs e outros objectivos clínicos entre os 2 grupos randomizados [37].

Tabela 10 – Características de ensaios randomizados sobre EAM, com follow-up até 5 anos.

	STRATEGY [55]		TYPHOON [46]		PASSION [61]	
Período do ECR	2003-2004		2003-2004		2003-2004	
Ano de publicação	2009		2011		2011	
TAPD^a	Clopidogrel 6m		Clopidogrel 6m		Clopidogrel 6m	
Objectivo primário	Mortalidade/EAM/A VC/Reestenose		Morte de causa cardíaca/EAM/TVR		Morte de causa cardíaca/EAM/TLR	
Grupo randomizado	SES	SM	SES	SM	PES	SM
Nº Doentes	87	88	355	357	310	309
Diabetes Mellitus	17%	12%	15.5%	17.1%	10.0%	12.0%
Follow-up	5 anos	5 anos	4 anos	4 anos	5 anos	5 anos
Mortalidade	18.4%	15.9%	5-8%	7.0%	4.6%	6.5%
Mortalidade cardíaca	-	-	-	-	8.9%	11.5%
População sem morte cardíaca	-	-	98.0%	98.3%	-	-
EAM	-	-	-	-	6.8%	4.3%
População sem EAM	-	-	94.8%	95.6%	-	-
Mortalidade/EAM	21.8%	25%	-	-	15.0%	14.6%
TS definitiva/provável/ Possível total	6.9%	7.9%	-	-	1.0%	1.0%
TS definitiva/provável total	-	-	4.4%	4.8%	4.2%	3.4%
TS definitiva/provável precoce	-	-	2.4%	3.6%	-	-

TS definitiva/provável aguda (ARC)	-	-	-	-	1 caso	0
TS definitiva/provável subaguda (ARC)	-	-	-	-	1 caso	7 casos
TS definitiva/provável Tardia (ARC)	-	-	-	-	2 casos	0
TS definitiva/provável muito tardia (ARC)	-	-	2.0%	1.2%	8 casos	3 casos
Reestenose angiográfica	-	-	-	-	-	-
TLR	-	-	-	-	7.7%	10.5%
População sem TLR	-	-	95.7%	88.8%	-	-
TVR	10.3%	26.1%	-	-	-	-
Mortalidade/EAM/TLR	-	-	-	-	18.6%	21.8%
Mortalidade/EAM/TVR	29.9%	43.2%	-	-	-	-

Tabela 11 – Características do ECR sobre EAM de maior dimensão actualmente, com follow-up até 2 anos.

	HORIZON-AMI 1 ano [52]		HORIZON-AMI 2 anos [64]	
Período do ECR	?			
Ano de publicação	2009		?	
TAPD^a	Clopidogrel 6 meses com recomendação de 1 ano ou superior			
Objectivo primário	TLR + Mortalidade/EAM/AVC/TS (MACE)			
Grupo randomizado	SES	SM	SES	SM
Nº Doentes	2257	749	2257	749

Follow-up	1 ano	1 ano	2 anos	2 anos
Mortalidade	3.5%	3.5%	4.3%	5.2%
MACE	8.1%	8.2%	11.0%	11.2%
EAM	3.7%	4.5%	-	-
Mortalidade/EAM	6.8%	7.0%	-	-
TS definitiva/provável	3.2%	3.4%	4.1%	4.1%
total				
TLR	4.5%	7.5%	6.8%	11.6%
TVR	5.8%	8.7%	-	-

4.4.3. Meta-análises

Somjot S. Brar et al realizaram uma meta-análise com o objectivo primário de comparar os SF e SM em doentes com EAMCST, baseada em 13 ensaios randomizados, num total de 7352 doentes, com follow-up máximo de 2 anos. Os SF mostraram reduzir significativamente a TVR (RR: 0.44, 95% CI: 0.35-0.55, $p < 0.001$) sem aumento da taxa de mortalidade (RR: 0.89, 95% CI: 0.70-1.14, $p < 0.001$), recorrência de EAM (RR: 0.82, 95% CI: 0.64-1.05, $p < 0.001$) ou TS (RR: 0.97, 95% CI: 0.73-1.28, $p < 0.001$). Como objectivo secundário foram igualmente avaliados 18 estudos de registos, que apresentaram resultados semelhantes aos anteriores [1].

4.4.4. Enfarte Agudo do Miocárdio sem Supradesnivelamento do Segmento ST

Apesar da gravidade da apresentação poder variar, a fisiopatologia dos SCAs é considerada semelhantes entre EAMCSR e EAMSST. No entanto, poucos estudos foram desenhados para avaliar especificamente estas populações. Por extensão de ensaios que incluem doentes com

angina instável, bem como aqueles que descrevem doentes com EAMCST, podemos esperar eficácia preservada em doentes com EAMSST [41].

Para além do estudo Mauri L et al., já descrito, no registo MIDAS (*Myocardial infarction data acquisition system*) de New Jersey ambas as taxas de mortalidade total e cardiovascular foram significativamente reduzidas em doentes com EAMCST e EAMSST tratados com SF quando comparados com SM (mortalidade de causa cardíaca: EAMCST HR: 0.70; EAMSST HR: 0.76) [41].

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos, o uso de SF no tratamento da doença coronária, tanto estável como instável foi submetido a múltiplas reavaliações. O uso destes *stents* em contexto de SCA, demonstrou resultados conflituosos em termos de eventos adversos após ICP, nomeadamente TS tardia e muito tardia. Os estudos efectuados nestes doentes, sobretudo em contexto de EAMCST, comprovaram a eficácia dos SF sobre os SM sobretudo em termos de reestenose, um fenómeno responsável pela recidiva dos sintomas e aumento considerável da taxa de revascularização, que por si só não é livre de riscos. No entanto existem vários factores que aparentam associar os SF e os SCA a trombose recorrente, como a endotelização incompleta, inflamação persistente e malaposição tardia. “Estas observações permanecem enviesadas, tendo em conta a amostra de que derivam. A incidência verdadeira das alterações patológicas que levam à morte, EAM ou TS permanece desconhecida. Na ausência de um aumento de eventos adversos com SF em ensaios randomizados e registos, o valor de incidência deverá ser baixo” [1].

A DTAPD assume-se como um dos factores preditivos mais relevantes de TS, principalmente após um ano de follow-up. O registo PREMIER revelou que 14% dos doentes intervencionados por SCA abandonaram a TAPD após 1 mês de follow-up [58]. “Em doentes

com EAMCST, nos quais são difíceis de avaliar a aderência futura à TAPD, necessidade de procedimentos cirúrgicos e complicações hemorrágicas, é plausível que a descontinuação prematura da TAPD se manifeste num aumento da mortalidade, EAM e TS” [1]. Deste modo é necessário reforçar a educação dos doentes que recebem SF após SCA acerca da importância da TAPD. Da mesma forma devem ser utilizados SM em doentes incapazes de aderir à TAPD, que necessitam de outra intervenção ou procedimento cirúrgico ou apresentem problemas com os custos da TAPD. Já estão em curso estudos que procuram avaliar a eficácia da TAPD para além dos 12 meses, de modo a melhorar a eficácia dos SF a longo prazo [26].

Apesar de permanecerem dúvidas quanto à verdadeira incidência de eventos adversos e TS muito tardia nos SF quando utilizados nos SCA, os resultados dos últimos registos, ECRs e meta-análises são consistentes, sugerindo uma diminuição significativa do risco de revascularização repetida até 3 anos, com taxas comparáveis de mortalidade, reenfarte e TS com os SM. São necessários estudos randomizados, de maiores dimensões e follow-up, de modo a ser possível avaliar a verdadeira segurança dos SF nos SCA, nomeadamente em termos de TS e sobrevivência a longo prazo.

Neste trabalho apenas foram desenvolvidos os SF de 1ª geração, os quais apresentam maior avaliação científica actualmente. No entanto as novas tecnologias de SF poderão vir a corrigir as falhas daqueles mais utilizados. Novos agentes anti-plaquetares poderão igualmente oferecer benefícios na redução da TS tanto nos SF como nos SM.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Professor Doutor Lino Gonçalves por ter aceite ser meu orientador, pela simpatia e disponibilidade que sempre revelou, permitindo a realização deste trabalho.

Agradeço também aos meus pais e amigos pelo apoio incondicional que sempre demonstraram.

BIBLIOGRAFIA

1. Brar SS, Leon MB, Stone GW, et al (2009) Use of Drug-Eluting Stents in Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-analyses. *J Am Coll Cardiol* 53:1677-89.
2. Brodie BR, Stuckey T, Downey W, et al (2008) Outcomes and Complications With Off-Label Use of Drug-Eluting Stents: Results from the STENT (Strategic Transcatheter Evaluation of New Therapies) Group. *J Am Coll Cardiol Interv* 1:405-14.
3. Brodie BR, Stuckey T, Downey W, et al (2008) Outcomes With Drug-Eluting Stents Versus Bare Metal Stents in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction: Results from the Strategic Transcatheter Evaluation of New Therapies (STENT) Group. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 72:893-900.
4. Camenzind E, Steg G, Wijns W (2007) Stent Thrombosis Late After Implantation of First-Generation Drug-Eluting Stents: A Cause for Concern. *Circulation* 115:1440-1455.
5. Chechi T, Vechio S, Vittori G, et al (2008) ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Due to Early and Late Stent Thrombosis: A New Group of High-Risk Patients. *Rev Port Cardiol* 27(6):863-864.
6. Cook S, Wenaweser P, Togni M, et al (2007) Incomplete Stent Apposition and Very Late Stent Thrombosis After Drug-Eluting Stent Implantation. *Circulation* 115:2426-2434.

7. Daemen J, Simoons L, Wijns W, et al (2009) Meeting Report ESC, Forum on Drug Eluting Stents: European Heart House, Nice, 27-28 September 2007. *European Heart Journal* 30:152-161.
8. Daemen J, Wenameser P, Tsuchida K, et al (2007) Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 369:667-78.
9. Farb A, Boam AB (2007) Stent Thrombosis Redux: The FDA Perspective. *N Engl J Med* 356:984-987.
10. Fiarresca AJ, Fernandes R, Feliciano R, et al (2007) Utilização de *Stents* Revestidos com Fármaco em Angioplastia Primária – Resultados Clínicos a Longo Prazo. *Rev Port Cardiol* 26(3):211-222.
11. Garg S, Serruys P (2009) Drug-Eluting Stents Are Safe. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 86:130-131.
12. Garg S, Serruys P (2010) Benefits of and safety concerns associated with drug-eluting coronary stents. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 8(3):449-470.
13. Garg S, Serruys P (2010) Coronary Stents: Current Status. *J Am Coll Cardiol* 56:1-42.

14. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, Dundar Y, Dickson RC, Bagust A (2010) Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. Cochrane Database of Systematic Reviews.
15. Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, et al (2007) Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 28:1598-1660.
16. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al (2005) Incidence, Predictors, and Outcome of Thrombosis After Successful Implantation of Drug-Eluting Stents. *JAMA* 293:2126-2130.
17. Indolfi C, Pavia M, Angelillo F (2005) Drug-Eluting Stents Versus Bare Metal Stents in Percutaneous Coronary Interventions (A Meta-Analysis). *Am J Cardiol* 95:1146-1152.
18. Iyengar S, Rabbani LE (2009) Percutaneous Coronary Intervention for ST-elevation Myocardial Infarction: Drug-Eluting Stents or Bare Metal Stents?. *American Journal of Therapeutics* 0(0).
19. James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, et al (2009) Long-Term Safety and Efficacy of Drug-Eluting versus Bare-Metal Stents in Sweden. *N Engl J Med* 360:1933-45.

20. Joner M, Finn AV, Farb A, et al (2006) Pathology of Drug-Eluting Stents in Humans: Delayed Healing and Late Thrombotic Risk. *J Am Coll Cardiol* 48:193-202.
21. Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al (2005) Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomized Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet* 366:921-29.
22. Kelbæk H, Thuesen L, Helqvist S, et al (2008) Drug-Eluting Versus Bare Metal Stents in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Eight-Month Follow-Up in the Drug Elution and Distal Protection in Acute Myocardial Infarction (DEDICATION) Trial. *Circulation* 118:1155-1162.
23. Kukreja N, Onuma Y, Daemen J, Serruys PW (2008) The future of drug-eluting stents. *Pharmacological Research* 57:171-180.
24. Laarman GS, Suttorp MJ, Dirksen MT, et al (2006) Paclitaxel-Eluting versus Uncoated Stents in Primary Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med* 355:1105-13.
25. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, Nilsson T, Wallentin L (2007) Long-Term Outcomes with Drug-Eluting Stents versus Bare-Metal Stents in Sweden. *N Engl J Med* 356:1009-19.
26. Lasala JM, Cox DA, Dobies D, et al (2009) Drug-Eluting Stent Thrombosis in Routine Clinical Practice: Two-Year Outcomes and Predictors From the TAXUS ARRIVE Registries. *Circ Cardiovasc Intervent* 2:285-293.

27. Leon MB, Moses JW, Holmes DR, et al (2005) Long-term clinical benefit of Cypher sirolimus-eluting coronary stents: three-year follow-up of the Sirius study. Presented at the American college of Cardiology Scientific Sessions, Orlando, March 6-9.
28. Lorenzo ED, Sauro R, Varricchio A, et al (2009) Benefits of drug-eluting stents as compared to bare metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction: Four year results of the PaclitAxel or Sirolimus-Eluting stent vs bare metal stent in primary angioplasty (PASEO) randomized trial. *Am Heart J* 158:43-50.
29. Mauri L, Hsieh W, Massaro JM, Ho KL, D'Agostino R, Cutlip DE (2007) Stent Thrombosis in Randomized Clinical Trials of Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med* 356:1020-9.
30. Mauri L, Silbaugh TS, Garg P, et al (2008) Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 359:1330-42.
31. McFadden E, Stabile E, Regar E, et al (2004) Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 364:1519-21.
32. Mehran R, Brodie B, Cox DA, et al (2008) The Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) Trial: Study design and rationale. *Am Heart J* 156:44-56.

33. Menichelli M, Parma A, Pucci E, et al (2007) Randomized Trial of Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction (SESAMI). *J Am Coll Cardiol* 49:1924-30.
34. Morice MC, Serruys PW, Eduardo SJ, et al (2002) A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 346:1773-1780.
35. Nakazawa G, Ladich E, Virmani R (2009) Are Drug-Eluting Stents Safe?: Definitely! Or Probably...Possibly? Or Maybe Not Yet.... *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 86:127-130.
36. Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC (2006) Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *European Heart Journal* 27:2784-2814.
37. O’Riordan, M (2009, September 25). Retrieved February 15, 2011, from [www.theheart.org: http://www.theheart.org/article/1008155.do](http://www.theheart.org/article/1008155.do).
38. Pasceri V, Patti G, Speciale G, et al (2007) Meta-analysis of clinical trials on use of drug-eluting stents for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 153:749-54.
39. Pereira H (2007) Utilização de *Stents* Farmacoactivos no Enfarte Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST. *Rev Port Cardiol* 26(3):225-232.

40. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al (2006) Late Clinical Events After Clopidogrel Discontinuation May limit the Benefit of Drug-Eluting Stents. *J AM Coll Cardiol* 48:2584-91.
41. Sakhuja R, Mauri L (2010) Controversies in the Use of Drug-Eluting Stents for Acute Myocardial Infarction: A Critical Appraisal of the Data. *Annu Rev Med* 61:215-31.
42. Santos JF, Aguiar C, Gavina C, Azevedo P, Morais J (2009) Registo nacional de síndromes coronárias agudas: sete anos de actividade em Portugal. *Rev Port Cardiol* 28:1465-1500.
43. Sianos G, Papafaklis MI, Daemen J, et al (2010) Angiographic Stent Thrombosis After Routine Use of Drug-Eluting Stents in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The Importance of Thrombus Burden. *J Am Coll Cardiol* 50:573-83.
44. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, et al (2005) Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions: The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 26:804-847.
45. Spaulding C, Henry P, Teiger E, et al (2006) Sirolimus-Eluting versus Uncoated Stents in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 355:1093-104.
46. Spaulding C, Teiger E, Commeau P, et al (2011) Four-Year Follow-Up of TYPHOON (Trial to assess the Use of the CYPHer Sirolimus-Eluting Coronary Stent in Acute

- Myocardial Infarction Treated With Balloon Angioplasty). *J Am Coll Cardiol Interv* 4:14-23.
47. Spinler SA (2009) Percutaneous Coronary Intervention: Assessing Coronary Vascular Risk Associated With Bare-Metal and Drug-Eluting Stents. *Am J Manag Care* 15:42-47.
 48. Steg G, Fox KA, Eagle KA, et al (2009) Mortality following placement of drug-eluting and bare-metal stents for ST-segment elevation acute myocardial infarction in the Global Registry of Acute Coronary Events. *European Heart Journal* 30:321-329.
 49. Stent for life initiative. Retrieved Março 10, 2011, from www.pconline.com/stentforlife:
http://www.pconline.com/stentforlife/files/The_Stent_for_Life_Initiative_background_r.pdf.
 50. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al (2007) Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 370:937-48.
 51. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al (2004) A Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting Stent in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 350:221-31.
 52. Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ, et al (2009) Paclitaxel-Eluting Stents versus Bare-Metal Stents in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 360:1946-59.

53. Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ, et al for the HORIZONS-AMI Trial Investigators (2009) Paclitaxel-Eluting Stents versus Bare-Metal Stents in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 360:1946-59.
54. Stone GW, Moses JW, Ellis SG (2007) Safety and Efficacy of Sirolimus and Paclitaxel-Eluting Coronary Stents. *N Engl J Med* 356:998-1008.
55. Tebaldi M, Arcozzi C, Campo G, Percoco G, Ferrari R, Valgimigli M On behalf of the STRATEGY Investigators (2009) The 5-Year Clinical Outcomes After a Randomized Comparison of Sirolimus-Eluting Versus Bare-Metal Stent Implantation in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* Vol 54, 20:1900-1901.
56. Thygesen K, Alpert JS, White HD (2007) Universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal* 28:2525-2538.
57. Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P. et al (2005) Tirofiban and Sirolimus-Eluting Stent vs Abciximab and Bare-Metal Stent for Acute Myocardial Infarction. *JAMA* 293:2109-2117.
58. Van Belle E, Susen S, Jude B, Bertrand ME (2007) Drug-eluting stents: trading restenosis for thrombosis?. *J Thromb Haemost* 5:238-45.
59. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al (2008) Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistente ST-segment elevation: The Task Force

- on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 29:2909-2945.
60. Van der Hoeven BS, Liem S, Jukema JW, et al (2007) Sirolimus-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: 9-Month Angiographic and Intravascular Results and 12-Month Clinical Outcome from the MISSION! Intervention Study. *J Am Coll Cardiol* 51:618-26.
 61. Vink MA, Dirksen MT, Suttorp MJ, et al. 5-Year Follow-Up After Primary Percutaneous Coronary Intervention With a Paclitaxel-Eluting Stent Versus a Bare-Metal Stent in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Follow-Up Study of the PASSION (Paclitaxel-Eluting Versus Conventional Stent in Myocardial Infarction With ST-Segment Elevation). *J Am Coll Cardiol Interv* 4:24-9.
 62. Widimsky P, Fajadet J, Danchin N, Wijns W (2008) “Stent 4 Life” Targeting PCI at all who will benefit the most: A joint project between EAPCI, Euro-PCR, EUCOMED and the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 29:2909-2945.
 63. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al (2010) Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*.
 64. Wood, S. (2010, September 27). Retrieved Fevereiro 15, 2011, from www.theheart.org: <http://www.theheart.org/article/1127673.do>.