

Aplicação dos Stents Farmacológicos Baseada em Evidências: "Não, a Indicação é Seletiva"

José Ary Boechat^{1,2}, Júlio Andréa^{1,2}, Leandro Cortes^{1,2}, Filipe Goldberg^{1,2}, Lílian Carestiatto¹, Felipe Camillis¹, Hélio Figueira^{1,2}

RESUMO

Os recentes avanços da cardiologia intervencionista são inquestionáveis. O maior deles, sem dúvida, foi o desenvolvimento dos stents eluídos em fármacos (*drug eluting-stents*), que reduziram dramaticamente a reestenose, o chamado "calcanhar de Aquiles" da cardiologia intervencionista. Apesar das dúvidas ainda existentes, na prática diária, os stents farmacológicos têm sido empregados em todas as situações clínicas e tipos de lesões. No entanto, a superioridade dos stents farmacológicos é verificada principalmente na redução da incidência da reestenose, não tendo impacto na redução da ocorrência de infarto e óbito à médio prazo, quando comparados com os stents convencionais. Em tempos de medicina baseada em evidências, precisamos determinar quais as situações onde os stents farmacológicos não apresentem resultados superiores aos stents convencionais, podendo estes últimos terem eficácia clínica semelhante, com redução dos custos médicos.

DESCRIPTORIOS: Coronariopatia. Angioplastia transluminal percutânea coronária. Contenedores. Reestenose coronária.

SUMMARY

Evidence-Based Application of Drug Eluting Stents: No, Indication is Selective

Recent advances in interventional cardiology are unquestionable. Top of the list is undoubtedly the development of the drug eluting stents (DES), which dramatically reduced restenosis - the so-called "heel of Achilles" in interventional cardiology. Despite pending doubts, DES have been used in daily practice at all clinical scenarios and for all types of lesions. However, the benefits of DES have been shown specially in restenosis rate reduction, rather than in impacting mid-term infarction and death rate when compared to bare metal conventional stents. In a time of evidence-based medicine we must determine at which situations the DES do not result in better outcomes as compared to conventional stents - when bare metal stents may show similar clinical effectiveness, with cost reduction.

DESCRIPTORS: Coronary disease. Angioplasty, transluminal, percutaneous coronary. Stents. Coronary restenosis.

Para melhor compreensão, devemos avaliar o impacto dos stents farmacológicos com relação à sua segurança, eficácia e custos.

SEGURANÇA

O retardo da reendotelização, com inibição da proliferação e posterior migração celular, que pode demorar até 2 anos, pode aumentar a incidência de trombose dos stents farmacológicos. No entanto, metanálise de 10 estudos randomizados¹ demonstrou reduzida incidência de trombose dos stents farmacológicos no período de 12 meses, sendo comparável aos stents

convencionais (0,58 vs 0,54%; p=1). Importante ressaltar nessa série de pacientes o uso de terapia antiplaquetária regular, com ácido acetilsalicílico e clopidogrel, durante 3 (stent Cypher[®]) e 6 meses (Taxus[®]). A ocorrência de trombose tardia (além de 1 ano) descrita em algumas publicações isoladas², no entanto, trouxe um alerta quanto ao risco desta temida complicação, associada a mortalidade de até 45%³. Análise de registros tem demonstrado que temos alguns grupos de maior risco para trombose de stent, como os diabéticos, lesões de bifurcação, disfunção ventricular, tratamento de reestenose de braquiterapia, insuficiência renal e, principalmente, a descontinuação precoce da terapia antiplaquetária^{3,4}. O tempo ideal para tratamento com clopidogrel, além do ácido acetilsalicílico, ainda não está estabelecido. A necessidade de tratamento antiplaquetário duplo por períodos que variam de no mínimo 3 a 6 meses torna o implante de stents farmacológicos não recomendável naqueles em pré-operatório⁵, com baixa capacidade de compreensão ou incapacidade de aquisição dos tienopiridínicos.

¹ Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. Clínica São Vicente da Gávea. Rio de Janeiro, RJ.

² Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. Hospital CardioTrauma Ipanema. Rio de Janeiro, RJ.

Correspondência: Dr. José Ary Boechat. Av. Lúcio Costa, 17500 - Apto 301 - CEP 22795-006 - Rio de Janeiro, RJ

Fone/Fax: (021) 2529-4522 • E-mail: jose.ary@terra.com.br

Recebido em: 02/01/2006 • Aceito em: 27/01/2006

EFICÁCIA

Numerosos estudos randomizados e registros comprovam a eficácia dos stents farmacológicos que serão detalhados a seguir.

• **Lesões “de novo” em vasos nativos:** as análises comparativas iniciais dos stents farmacológicos com stents convencionais procuraram avaliar o seu desempenho no tratamento de lesões STRESS/BENESTENT-like^{6,7}, evoluindo posteriormente para intervenção em lesões mais complexas. Resumidamente, verificou-se que os stents farmacológicos implantados em lesões “de novo” em vasos nativos entre 2,25mm-4mm, para tratamento de lesões ≤ 46 mm, apresentam menor reestenose clínica e angiográfica, quando comparados aos stents convencionais^{8,9}. Apesar da elevada reestenose dos stents convencionais nesses *trials* randomizados, muito superior à série histórica da era pré-stents farmacológicos, os dados dos stents farmacológicos são excepcionais, especialmente, a sua reduzida perda tardia. No entanto, como demonstrado em trabalhos da era pré-stents farmacológicos^{10,11}, a espessura das hastes dos stents tem papel fundamental no grau de inflamação desencadeada após o implante da prótese, com redução da reestenose com implante de stents de hastes finas. Estudo recente¹² randomizou pacientes para implante de stents revestidos com rapamicina ou convencionais de hastes finas (Bestent®). O SES (Sirolimus-eluting stent) reduziu dramaticamente a reestenose angiográfica (8,3 vs 25,5%; $p < 0,001$) e clínica (7,2 vs 18,8%; $p < 0,001$), especialmente nos vasos com calibre inferior a 2,8 mm (reestenose binária 7 vs 34,2%; $p < 0,001$). No entanto, na avaliação do subgrupo de stents em vasos com calibre superior a 2,8 mm, a vantagem dos stents farmacológicos reduziu significativamente (reestenose 10 vs 13,1%; $p = 0,52$). Futuros trabalhos comparando stents farmacológicos com stents de hastes finas talvez possam determinar subgrupos de pacientes com lesões de novo onde os stents possam ter resultados equivalentes.

• **Diabéticos:** os diabéticos exibem aumento da hiperplasia intimal, que se correlaciona com o grau de hiperglicemia. Aqueles com controle glicêmico ótimo apresentam taxas de revascularização semelhantes aos não-diabéticos com implante de stents convencionais¹³. Independente de qual fármaco recobre o stent, certamente, o grupo dos diabéticos parece ser um dos que mais se beneficiam dos stents farmacológicos, inclusive os insulino-dependentes, que inicialmente pareciam não ter benefício (SIRIUS reestenose intra-segmen- to nos stents convencionais 50% vs 35% SES; $p = 0,38$)¹⁴. Único estudo randomizado DIABETES comparou stent com rapamicina (80 pacientes; 111 lesões) com stent Bx Sonic® (80 pacientes; 110 lesões), somente em pacientes diabéticos¹⁵. *End-point* primário foi a análise da perda tardia intra-segmen- to em 9 meses, que foi reduzida no grupo do sirolimus (0,06 \pm 0,4 mm vs 0,47 \pm 0,5 mm). Sirolimus reduziu a reestenose angiográfica

intra-stent (3,9 vs 31,7%; $p < 0,001$) e intra-segmen- to (7,8 vs 33,7%; $p < 0,001$). Insulino-dependentes trata- dos com SES tiveram os mesmos benefícios na redução da reestenose (reestenose intra-stent 6,7 vs 40,6%; $p < 0,001$ e intra-segmen- to 6,7 vs 43,8%; $p < 0,001$) do que os não insulino-dependentes (reestenose intra- stent 2,7 vs 27,5%; $p < 0,001$ e intra-segmen- to 8,2 vs 29%; $p < 0,001$). Entretanto, dados prévios do estudo ISAR STEREO 1¹⁰ e 2¹¹, com uso de stents convencio- nais Multilink® e Multilink-Duet®, apresentam reduzidos índices de reestenose angiográfica em diabéticos compa- ráveis ao sirolimus no estudo SIRIUS-subgrupo diabe- tes (19,7% vs 17,6%), necessitando também de aná- lise comparativa futura com stents de hastes finas¹⁶.

• **Vasos finos:** lesões em vasos de fino calibre são altamente prevalentes, correspondendo a 40-50% de todas as estenoses coronarianas. A menor capacidade de acomodar o crescimento de tecido neo-intimal torna o stent em vaso de fino calibre um desafio à interven- ção coronária percutânea, com relação inversa entre tamanho do vaso e reestenose angiográfica. A capaci- dade dos stents farmacológicos de inibir a proliferação celular, mesmo em vasos de finíssimo calibre, como aqueles de até 2,25 mm, os tornam muito superior ao stent convencional, nesse subgrupo de lesões¹⁷. No subgrupo do SIRIUS com stents de 2,25 mm (85 pa- cientes), a reestenose com stent com rapamicina foi de 11,8% intra-stent e 16,5% intra-segmen- to. No estudo TAXUS V¹⁸, na análise dos stents de 2,25 mm com uso de stents revestidos com paclitaxel vs stent convencio- nal, a reestenose intra-stent do TAXUS foi de 24,7 vs 44,7% ($p < 0,001$) e intra-segmen- to de 31,2 vs 49,4% ($p < 0,001$). Mesmo se comparados com stents convencio- nais de hastes finas, os stents farmacológicos são su- periores em vasos de fino calibre, com redução da reestenose angiográfica (7 vs 34,2%; $p < 0,001$)¹². A intervenção em vasos de fino calibre com stents far- macológicos parece também ter custo-benefício, con- forme demonstrado no estudo BASKET¹⁹. No entanto, apesar da eficácia, as lesões difusas em vasos finos apresentam menor redução absoluta da reestenose, quando comparadas às lesões em vasos mais calibrosos.

• **Lesões longas:** o índice de reestenose encontra- se intimamente ligado ao comprimento do stent, com “regras” clássicas, onde “cada mm de stent convencio- nal equivale a 1% reestenose”, sendo reduzida para “0,3% de reestenose para cada mm de stent” com stents farmacológicos, no estudo SIRIUS⁸. Atualmente, existe uma tendência a implantar stents mais longos, na tentativa de cobrir todo o segmen- to doente, estendendo-se do segmen- to proximal “normal” ao distal “normal”, evi- tando *gaps* ou cobertura incompleta da lesão. Análise dos stents em segmentos acima de 26 mm nos estudos TAXUS II, IV, V e VI demonstrou redução da reestenose angiográfica com PES (Paclitaxel-eluting stent- 13 vs 28,2%; $p = 0,003$)²⁰. Stents farmacológicos são também efetivos no tratamento de segmentos muito longos,

acima de 64 mm, com o chamado "full metal jacket", como demonstrado na análise de 122 pacientes tratados com SES (81) e PES (41), com redução da necessidade de revascularização do vaso-alvo (7,5%) e da ocorrência de MACE (Eventos cardíacos adversos maiores - 18%), independente do tipo de stent utilizado²¹. Em estudos preliminares, o implante de stent farmacológico no tratamento de lesões longas parece ter custo-benefício¹⁹. Entretanto, o comprimento dos stents está relacionado a maior risco de trombose³ e reestenose, mesmo com stents farmacológicos, além do *overlapping* de stents poder estar associado à formação tardia de aneurisma coronário (alta concentração local da droga)^{22,23} e risco de fechamento de ramos laterais com elevação enzimática pós-procedimento¹⁸. A presença de lesões longas também foi detectada como fator preditor independente de necessidade de revascularização no estudo ARTS II, mesmo com uso do sirolimus²⁴.

• **Reestenose intra-stent:** o tratamento com stents farmacológicos parece ser o tratamento ideal, no momento, da reestenose intra-stent, pela sua maior eficácia (stents farmacológicos >stents convencionais >balão) e praticidade (stents farmacológicos >braquiterapia). Comparação do sirolimus com braquiterapia no estudo SIRS demonstrou superioridade dos stents farmacológicos, com redução da falência do tratamento do vaso-alvo (12,4 vs 21,6%; $p=0,02$) e redução da reestenose (19,8 vs 29,5%), apesar da ausência de significado estatístico ($p=0,06$)²⁵. Estudo randomizado ISAR-DESIRE²⁶ demonstrou a superioridade dos stents farmacológicos no tratamento da reestenose de stent, quando comparados com angioplastia de balão (reestenose balão 44,6%, stent com rapamicina 14,3% e com paclitaxel 21,7%), com redução do risco de reestenose de 68% com SES e 51% com PES, e redução da necessidade de revascularização de 76% e 42%, respectivamente. No entanto, o implante de stents farmacológicos nas lesões de reestenose ainda está associado a maior taxa de reestenose (SES 14,3% e PES 21,7%) e perda tardia (SES 0,32 mm e PES 0,55 mm), quando comparado com o tratamento das lesões de novo (SES reestenose 8,9% com perda tardia de 0,24 mm⁸ e PES 7,9% e perda tardia 0,39 mm²⁷), podendo indicar a necessidade de ajuste da dose das drogas antiproliferativas e/ou mudança na plataforma dos stents farmacológicos no tratamento das lesões de reestenose.

• **Bifurcação:** stents coronários no tratamento de lesões de bifurcação ainda estão associados a menor sucesso do procedimento e maiores taxas de reestenose, quando comparados com tratamento de lesões não bifurcadas. Representam um desafio à intervenção, pois necessitamos aliviar o estreitamento arterial, ultrapassar balões e stents, evitar a oclusão arterial e manter o resultado inicial alcançado. Resumidamente, as lesões de bifurcação podem ser tratadas com duas estratégias, simples ou complexa. Na estratégia simples, o stent é

implantado no ramo principal com balão no ramo lateral, se necessário, enquanto na complexa ocorre implante de stents em ambos os ramos. Série recente publicada demonstra que a técnica utilizada pode influenciar o resultado do implante de stents convencionais em lesões de bifurcação, com evolução favorável, com uso da estratégia simples, estando associada à revascularização do vaso-alvo de 13,2% em 7 meses. No mesmo estudo, foi associado a maior risco de MACE, o tratamento de lesões de bifurcação em angina instável, lesões tipo 4a, tamanho do vaso principal < 2,7 mm, não uso de stent provisional e implante de stent no ramo lateral²⁸. Porém, se a técnica complexa necessita ser utilizada, o uso dos stents convencionais eleva a taxa de reestenose a níveis praticamente proibitivos (62%) em outro estudo²⁹. Os stents farmacológicos aumentaram significativamente a sobrevida livre de reintervenção (95,7% com SES e 86,8% com PES) no tratamento das lesões de bifurcação³⁰. Apesar da redução dramática da reestenose com implante dos stents farmacológicos, a estratégia complexa está associada a maior chance de trombose (2,9%)³ e reestenose com stents farmacológicos, principalmente no ramo lateral, sendo maior naqueles sem *kissing-balloon* ao término do procedimento (11,1 vs 37,9%; $p<0,001$)³¹.

• **Tronco não-protetido:** apesar de múltiplos registros^{32,33} demonstrarem resultados promissores com implante de stents farmacológicos em lesões do tronco não-protetido, a preocupação com trombose subaguda e tardia, além da reestenose, torna a cirurgia cardíaca ainda a primeira escolha no tratamento da estenose do tronco da artéria coronária esquerda. O único *trial* randomizado comparando stents farmacológicos com cirurgia foi o pequeno estudo Le Mans³⁴, onde 52 pacientes foram tratados com angioplastia (ICP) e 53 com cirurgia (CRM). O *end-point* primário foi função VE/capacidade funcional/angina após 12 meses, e secundário foram MACE, tempo de hospitalização, sobrevida e MAEs (qualquer MACE, infecção, sangramento, insuficiência renal ou respiratória). Uso de enxerto de artéria torácica interna em 75% e stents farmacológicos em 35% (implantado somente naqueles pacientes com vasos <3,8 mm de diâmetro). Observou-se melhora da função ventricular com ICP em 12 meses, não sendo notada diferença na função do VE com cirurgia, com estado anginoso semelhante entre os dois grupos. Comparando angioplastia com cirurgia, os *end-points* secundários foram qualquer MACE (<30 dias) 3,8 vs 20,7% ($p=0,028$), qualquer MAE (<30 dias) 5,8 vs 35,8% ($p=0,0001$) e qualquer MACE (30 dias - 12 meses) de 21 vs 20% ($p=NS$). Assim, no tratamento de lesões selecionadas do tronco da artéria coronária esquerda não-protetido, o stent convencional ainda tem sua indicação, principalmente, pela limitação do tamanho dos stents farmacológicos, e pelos achados históricos de reduzida necessidade de intervenção em vasos largos (revascularização da lesão-alvo de 12% em 1 ano)³⁵.

• **Multivasos:** dados de registros com implante de múltiplos stents farmacológicos demonstram que existe aumento da necessidade de reintervenção por causa do efeito acumulativo da revascularização da lesão-alvo de múltiplas lesões³⁶. Estudo TAXUS V demonstrou redução da reestenose com uso de múltiplos stents revestidos com paclitaxel (27,2 vs 57,8%; $p < 0,001$)¹⁸, comparado com stents convencionais. No estudo ARTS II, o resultado com implante de stent com sirolimus em múltiplos vasos foi superior à série histórica dos stents convencionais no ARTS I, apesar do maior número de pacientes com doença de 3 vasos, diabéticos, idosos, maior número de lesões tratadas e tratamento com stents mais longos no ARTS II²⁴. Os stents farmacológicos, na comparação com a série cirúrgica do estudo ARTS I, demonstraram sobrevida livre de morte/AVE/infarto de 96,9 vs 92% ($p < 0,001$), sobrevida livre de reintervenção de 91,5 vs 95,9% ($p = 0,003$), e sobrevida livre de qualquer MACE de 89,5 vs 88,5% ($p = 0,4$). No entanto, seu benefício é verificado, principalmente, no tratamento de múltiplas lesões não complexas, sendo menos evidente no tratamento de lesões complexas, com doença difusa, especialmente em diabéticos. Análise custo-benefício demonstra benefício do implante de stents farmacológicos em pacientes com necessidade de tratamento de mais de um segmento arterial¹⁹.

• **Pontes de safena:** o uso de stents convencionais é superior ao tratamento com balão nas estenoses em pontes de safena, demonstrado pelo aumento da taxa de sucesso e redução de eventos adversos, porém com elevada incidência de reestenose (20-37%)^{37,38}. A segurança e eficácia do implante dos stents farmacológicos em pontes de safena permanecem incertas, não existindo trabalhos randomizados comparando os stents, o que dificulta a análise dos dados. Ge et al.³⁹, em publicação recente com implante de 61 stents farmacológicos comparado com 89 stents convencionais da era pré-stents farmacológicos, demonstraram redução da reestenose (10 vs 26,7%; $p = 0,03$), revascularização da lesão-alvo (3,3 vs 19,8%, $p = 0,003$), revascularização do vaso-alvo (4,9 vs 23,1%, $p = 0,003$) e MACE (11,5 vs 28,1%, $p = 0,02$), no seguimento de 6 meses. Certamente, a maior limitação para intervenção em pontes é técnica, pela ausência de stents farmacológicos com diâmetro acima de 3,5 mm. A hiperexpansão do stent farmacológico para alcançar diâmetros maiores pode provocar ruptura do polímero ou das hastes dos stents, com redução da capacidade de difusão da droga na parede do vaso, aumentando o risco de reestenose⁴⁰.

• **Oclusão crônica:** oclusões totais são comuns, sendo encontradas em aproximadamente 1/3 dos pacientes com doença coronária significativa submetidos à coronariografia. Estudos prévios demonstram a importância da revascularização desses vasos, com melhora da angina, capacidade de exercício e função do ventrículo esquerdo⁴¹. Entretanto, após recanalização com sucesso, existe aumento do risco de reestenose (32-

55%) e reoclusão (8-12%), comparado com estenoses não oclusivas. Pequenos registros têm indicado que stents farmacológicos podem ser benéficos no tratamento das oclusões crônicas. Ge et al.⁴² demonstraram impacto do implante de SES no tratamento das oclusões crônicas, comparado com o grupo controle tratado com stents convencionais nos dois anos anteriores. Em 6 meses, a ocorrência de MACE foi de 16,4 vs 35,1% ($p < 0,001$), com reestenose de 9,2 vs 33,3% ($p < 0,001$), RVA de 9 vs 29% ($p < 0,001$) e RLA de 7,4 vs 26,3% ($p < 0,001$). Crítica ao estudo pela variedade de *design* dos stents convencionais, além do reestudo angiográfico em apenas 80% dos casos. Resultados satisfatórios também com stents recobertos com paclitaxel com MACE em 1 ano de 12,5 vs 47,9% ($p < 0,001$), reestenose de 8,3 vs 51,1% ($p < 0,001$) e reduzida reoclusão tardia (2,1 vs 23,4%; $p < 0,005$)⁴³. Único estudo randomizado PRISON-II⁴⁴, onde foram tratados 200 pacientes com SES ou Bx-velocity®, com redução da reestenose intra-stent (11 vs 41%; $p < 0,0001$) e intra-segmento (7 vs 36%; $p < 0,001$), bem como redução da reoclusão em 6 meses (4 vs 13%; $p < 0,04$). Interessante observar que o mecanismo de reestenose com stents farmacológicos segue as mesmas regras para reestenose em oclusões não totais, com perda tardia semelhante, mantendo a mesma eficácia. Entretanto, para excluir a possibilidade de oclusão tardia dos stents farmacológicos, há necessidade de estender a observação desses pacientes além do período de 1 ano, com necessidade de mais estudos randomizados.

• **Infarto agudo:** a extrapolação dos achados obtidos nos pacientes com síndromes coronarianas estáveis com uso de stents farmacológicos para o infarto agudo parece ser razoável, porém esse grupo de pacientes tem uma peculiaridade que é a presença de trombo na placa. Existe aumento do risco de trombose do stent farmacológico (2,5% na experiência Milão/Siegburg)³, além da maior possibilidade de reestenose, visto que o trombo pode dificultar a difusão do fármaco na parede do vaso, reduzindo sua eficácia, como foi verificado em estudo experimental⁴⁵. Registro RESEARCH⁴⁶ comparou 186 pacientes tratados no infarto agudo com SES, com 183 tratados com stent convencional na era pré-stents farmacológicos. Evolução semelhante aos stents convencionais em 30 dias, com incidência de morte/reinfarto/repetição da revascularização de 7,5 vs 10,4% ($p = 0,4$), sem diferença na ocorrência de trombose de stent (0 vs 1,6%; $p = 0,1$). Em 300 dias, o tratamento do SES reduziu significativamente a ocorrência de eventos adversos combinados (9,4 vs 17%; $p = 0,02$), principalmente por redução da necessidade de reintervenção (1,1 vs 8,2%; $p = 0,01$). Valgimigli et al.⁴⁷ publicaram a única série randomizada com 175 pacientes (estudo STRATEGY), comparando sirolimus + tirofiban com stent convencional + abciximab no infarto com supra do segmento ST. *End-point* primário foi combinação de morte/reinfarto/AVE/reestenose em 8 meses, ocorrendo em 19 vs 50% ($p < 0,001$). Menor

reestenose angiográfica com stents farmacológicos (9 vs 36%; $p=0,002$) e necessidade de revascularização do vaso-alvo (7 vs 20%; $p=0,01$), sem diferença na ocorrência de morte/reinfarto/AVE. Nenhum caso de trombose de stent no grupo dos stents farmacológicos, com incidência de morte/reinfarto em 30 dias de 5%, semelhante aos *trials* históricos com stents convencionais no infarto. Entretanto, a taxa de revascularização do vaso-alvo com stents convencionais foi de 20%, significativamente maior que os achados nos *trials* da era pré-stents farmacológicos, situados entre 7-8% (PAMI-STENT⁴⁸ e CADILLAC⁴⁹). A razão dessa discrepância não é aparente, com necessidade de mais *trials* randomizados, muitos dos quais já em andamento.

CUSTOS

Os stents farmacológicos não demonstraram, até o momento, redução da mortalidade e infarto, quando comparados ao stent convencional⁵⁰, logo o seu benefício depende principalmente da redução da reestenose. Certamente, a maior limitação para o emprego disseminado dos stents farmacológicos é o custo. Enquanto for elevado, certos subgrupos de alto risco devem ser definidos para receber stents farmacológicos. No mundo real, o uso dos stents farmacológicos em todos os pacientes é menos custo-efetivo do que estudos em pacientes selecionados. Esse é o principal achado do estudo BASKET¹⁹, avaliando, no mundo real, o implante de stents farmacológicos e comparando-os com stents convencionais de terceira geração (Multilink Vision[®]), no tratamento de lesões de novo em vasos < 4 mm. Os stents farmacológicos reduziram em 44% a ocorrência de eventos maiores, com MACE de 7,2 vs 12,1% ($p=0,02$). No entanto, custo-benefício do implante de stents farmacológicos foi verificado somente naqueles com doença de 3 vasos, idade acima de 65 anos, mais de um segmento tratado, vasos de fino calibre e lesões acima de 20 mm. Achado semelhante na análise do estudo SIRIUS, onde os custos com uso de sirolimus foram menores, com melhor evolução clínica naqueles com vasos de referência < 2,5 mm, em lesões maiores que 20 mm e naqueles com possibilidade de revascularização da lesão-alvo entre 25-30%⁵¹. Análise retrospectiva realizada no Reino Unido com 2884 pacientes não verificou custo-efetividade no implante de stent com sirolimus, quando comparado com stent convencional, exceto em 4% da população descrita como de alto risco (calcificação, reestenose, angulação > 45 graus e doença de 3 vasos em pacientes eletivos)⁵². No entanto, todos os estudos de custo-efetividade são publicados por instituições na Europa, onde a relação do custo do stent farmacológico/convencional é de cerca de 1,7:1¹⁷ e, nos Estados Unidos, 3,2:1⁵¹, muito distante dos valores comercializados no nosso país, onde a relação chega a ser de 4:1 a 5:1, tornando-se economicamente inviável nos valores atuais. Além disso, devemos contabilizar os gastos com uso prolongado do clopidogrel, visto não haver ainda um consenso

quanto ao tempo ideal de utilização da droga, sendo estendido nos pacientes com lesões complexas no mínimo por um ano. Estudos futuros com possibilidade de redução da necessidade de reintervenção com stents convencionais de hastes finas para cerca de 12%¹⁹, possivelmente, resultará em relação custo-benefício menos favorável com stents farmacológicos, a menos que os seus valores venham a ser reduzidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moreno R, Fernandez C, Hernandez R, Alfonso F, Angiolillo D, Sabate M et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:954-9.
2. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;364:1519-21.
3. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126-30.
4. Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, Kirtane AJ, Bigelow B, Pinto DS et al. Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2004;109:1930-2.
5. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1288-94.
6. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I et al. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
7. Serruys PW, Jaeger P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.
8. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-23.
9. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003; 108:788-94.
10. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger, Dotzer F, Schuhlen H, Neumann FJ et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation* 2001;103:2816-21.
11. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, Dotzer F, Hausleiter J et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO 2) trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1283-8.
12. Pache J, Dibra A, Mehilli J, Dirschinger J, Schomig A, Kastrati A. Drug-eluting stents compared with thin-strut bare stents for the reduction of restenosis: a prospective, randomized trial. *Eur Heart J* 2005;26:1262-8.
13. Corpus RA, George PB, House JA, Dixon SR, Ajluni SC, Devlin WH et al. Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:8-14.

14. Moussa I, Leon MB, Baim DS, O'Neill WW, Popma JJ, Buchbinder M et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients. a SIRIUS (Sirolimus-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation* 2004;109:2273-8.
15. Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gomez-Hospital JA, Hernandez-Alfonso F, Antolin RH et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation* 2005;112:2175-83.
16. Finn AV, Palacios IF, Kastrati A, Gold HK. Drug-eluting stents for diabetes mellitus: a rush to judgment? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:479-83.
17. Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E, Indolfi C, Marzocchi A, Manari A et al. Sirolimus-eluting vs uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial. *JAMA* 2004;292:2727-34.
18. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D et al. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:1215-23.
19. Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Bonetti PO, Osswald S, Linka A et al. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet* 2005;366:921-9.
20. Leon M. Synthesizing the evidence-based medicine DES clinical data: what every practicing interventionalist should know. In: TCT 2005; October 16-21, Washington, DC. Disponível em: www.tctmd.com
21. Aoki J, Ong AT, Rodriguez-Granillo GA, McFadden EP, Miegheem CA, Valgimigli M et al. "Full metal jacket" (stented length \geq 64 mm) using drug-eluting stents for de novo coronary artery lesions. *Am Heart J* 2005;150:994-9.
22. Degertekin M, Serruys PW, Tanabe K, Lee CH, Sousa JE, Colombo A et al. Long-term follow-up of incomplete stent apposition in patients who received sirolimus-eluting stent for de novo coronary lesions: a intravascular ultrasound analysis. *Circulation* 2003;108:2747-50.
23. Virmani R, Liistro F, Stankovic G, Di Mario C, Montorfano M, Farb A et al. Mechanism of late in-stent restenosis after implantation of a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system in humans. *Circulation* 2002;106:2649-51.
24. Serruys P, Ong A, Morice MC, Bernard DB, Colombo A, Macaya C et al. Arterial revascularisation therapies study part II – sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *Eurointerv* 2005;1:147-56.
25. Holmes D, Popma J, Kuntz R, Fitzgerald P, Teirstein P, Satlet L et al. The SIRS trial: a multicenter, randomized, study of the sirolimus-eluting Bx velocity stent vs intravascular brachytherapy in the treatment of patients with in-stent restenotic coronary artery lesions. In: TCT 2005; October 16-21, Washington, DC. Disponível em: www.tctmd.com
26. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:165-71.
27. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT et al. A polymer-based paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221-31.
28. Lefevre T, Morice MC, Sengottuvel G, Kokis A, Mehran M, Dumas P et al. Influence of technical strategies on the outcome of coronary bifurcation stenting. *Eurointerv* 2005; 1:31-7.
29. Yamashita T, Nishida T, Adamian MG, Briguori C, Vaghetti M, Corvaja N et al. Bifurcation lesions: two stents versus one stent-immediate and follow-up results. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1145-51.
30. Hoye A, Miegheem C, Ong A, Aoki J, Granillo GAR, Valgimigli M et al. Treatment of de novo bifurcation lesions: comparison of sirolimus and paclitaxel eluting stents. *Eurointerv* 2005;1:24-30.
31. Ge L, Airoidi F, Iakovou I, Cosgrave J, Michev I, Sangiorgi G et al. Clinical and angiographic outcome after implantation of drug-eluting stents in bifurcation lesions with the crush stent technique: importance of final kissing balloon post-dilation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:613-20.
32. Park SJ, Kim YH, Lee BK, Lee SW, Lee CW, Hong MK et al. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:351-6.
33. Lezo JS, Medina A, Pan M, Delgado A, Segura J, Pavlovic D et al. Rapamycin-eluting stents for the treatment of unprotected left main coronary disease. *Am Heart J* 2004;148:481-5.
34. Buszman P. LEMANS. A prospective, randomized trial of stent implantation vs bypass graft surgery in patients with left main coronary artery disease. In: TCT 2005; October 16-21, Washington, DC. Disponível em: www.tctmd.com
35. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Carrozza JP et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2082-9.
36. Orlic D, Bonizzoni E, Stankovic G, Airoidi F, Chieffo A, Corvaja N et al. Treatment of multivessel coronary artery disease with sirolimus-eluting stent implantation: immediate and mid-term results. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1154-60.
37. Savage MP, Douglas Jr. JS, Fischman DL, Pepine CJ, King SB, Werner JA et al. Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. Saphenous Vein De Novo Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:740-7.
38. Frimerman A, Rechavia E, Eigler N, Payton MR, Makkar R, Litvack F. Long-term follow-up of a high risk cohort after stent implantation in saphenous vein grafts. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1277-83.
39. Ge L, Iakovou I, Sangiorgi GM, Chieffo A, Melzi G, Cosgrave J et al. Treatment of saphenous vein graft lesions with drug-eluting stents: immediate and midterm outcome. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:989-94.
40. Balakrishnan B, Tzafiriri AR, Seifert P, Groothuis A, Rogers C, Edelman ER. Strut position, blood flow, and drug deposition. Implications for single and overlapping drug-eluting stents. *Circulation* 2005;111:2958-65.
41. Suero JA, Marso SP, Jones PG, Laster SB, Huber KC, Giorgi LV et al. Procedural outcomes and long-term survival among patients undergoing percutaneous coronary intervention of a chronic total occlusion in native coronary arteries: a 20-year experience. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:409-14.
42. Ge L, Iakovou I, Cosgrave J, Chieffo A, Montorfano M, Michev I et al. Immediate and mid-term outcomes of sirolimus-eluting stent implantation for chronic total occlusions. *Eur Heart J* 2005;26:1056-62.
43. Werner GS, Krack A, Scharwarz G, Prochnau D, Betge S, Figulla HR. Prevention of lesion recurrence in chronic total coronary occlusions by paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2301-6.



44. Suttorp M. PRISON II. A prospective randomized trial of sirolimus-eluting and bare metal stents in patients with chronic total occlusions. In: TCT 2005; October 16-21, Washington, DC. Disponível em: www.tctmd.com
45. Hwang CW, Levin AD, Jonas M, Li PH, Edelman ER. Thrombosis modulates arterial drug distribution for drug-eluting stents. *Circulation* 2005;111:1619-26.
46. Lemos PA, Saia F, Hofma SH, Daemen J, Ong AT, Arampatzis CA et al. Short and long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents compared to conventional bare stents for patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:704-8.
47. Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P, Campo G, Ferrari F, Barbieri D et al. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:2109-17.
48. Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:1949-56.
49. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957-66.
50. Babapulle M, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet* 2004;364:583-91.
51. Cohen D, Backhai A, Shi C, Githiora L, Lavelle T, Berezin R et al. Cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents for treatment of complex coronary stenoses: results from the Sirolimus-Eluting Balloon Expandable Stent in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions (SIRIUS) trial. *Circulation* 2004;110:508-14.
52. Bagust A, Grayson AD, Palmer ND, Perry RA, Walley T. Cost-effectiveness of drug eluting coronary artery stenting in a UK setting: cost-utility study. *Heart* 2006;92:68-74.