

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: CARDIOLOGIA E
CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**EFicácia e SEgurança do emprego de Stents FARmacológicos no
mundo real: seguimento de até 8 anos – Registro EFISESFAR**

DENISE MACHADO DE OLIVEIRA PELLEGRINI

Porto Alegre, abril de 2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: CARDIOLOGIA E
CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Eficiência e Segurança do emprego de Stents Farmacológicos no
mundo real: seguimento de até 8 anos – Registro EFISESFAR

DENISE MACHADO DE OLIVEIRA PELLEGRINI

Orientador: Emílio Hideyuki Moriguchi

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, abril de 2012

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Carisi Anne Polanczyk, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof. Dr. José Luíz da Costa Vieira, Instituto de Cardiologia. Programa de Pós-Graduação em Ciência da Saúde do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul.

Prof. Dr. Paulo Ricardo Avancini Caramori, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

DEDICATÓRIA

Ao meu marido e melhor amigo,
Pelo apoio e amor incondicionais
em todos os momentos da minha vida.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Dr. Paulo Caramori, meu conselheiro e motivador de todas as horas. Obrigada pela dedicação e paciência constantes, tanto no que se refere à concretização deste trabalho, quanto à minha realização profissional.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Emilio Hideycki Moriguchi pelo acolhimento na fase final do projeto.

Ao Dr. Ricardo Lasevitch e Dr. Vitor Gomes pela inestimável contribuição na elaboração e realização do projeto.

Ao Dr. Luis Smidt e Dr. Rodrigo Bodanese pelo auxílio fundamental na conclusão do trabalho.

À minha querida amiga Angela Bertaso pelo apoio e amizade constantes.

Aos meus pais e irmão pelo alicerce, amor e confiança. Amo vocês.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	5
INTRODUÇÃO.....	9
JUSTIFICATIVA.....	10
OBJETIVOS.....	11
ARTIGO DE REVISÃO.....	12
RESUMO.....	12
ABSTRACT.....	14
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
ARTIGO ORIGINAL.....	43
ABSTRACT.....	44
REFERENCES.....	61
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	67
ANEXOS.....	68

Pellegrini, Denise Oliveira
EFicácia e SEgurança do emprego de Stents
FARmacológicos no mundo real: seguimento de até 8
anos – Registro EFISESFAR / Denise Oliveira
Pellegrini. -- 2013.
74 f.

Orientador: Emilio Moriguchi.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2013.

1. Stent farmacológico. 2. eficácia. 3. segurança.
4. registro. 5. longo prazo. I. Moriguchi, Emilio,
orient. II. Título.

INTRODUÇÃO

O advento dos stents farmacológicos proporcionou um grande avanço na cardiologia intervencionista nos últimos anos. Por reduzirem de forma expressiva a reestenose e a necessidade de futura revascularização, estes stents permitiram que um grande número de pacientes pudessem se beneficiar da revascularização coronária percutânea (1, 2).

No entanto, alguns dados têm associado o uso de stents farmacológicos a uma maior incidência de trombose tardia intra-stent e, potencialmente, a uma maior mortalidade (3). Mecanismos relacionados à droga ou ao polímero como a não endotelização do stent, disfunção endotelial, ou reações de hipersensibilidade são sugeridas como potenciais fatores causais (4). A divulgação destes dados determinou um impacto de grandes proporções entre cardiologistas, que passaram a questionar a relação risco/benefício dos stents farmacológicos.

Deve-se levar em consideração que esses dados foram gerados por estudos internacionais, e que os dados originados de nosso meio são bastante restritos. Da mesma maneira, os registros multicêntricos de “mundo real” não têm respondido adequadamente à questão, pois não permitem comparação entre os diversos tipos de stents e tecnologias utilizadas na estrutura do dispositivo.

JUSTIFICATIVA

Considerando que dados de ensaios clínicos e registros na sua maioria não apresentam resultados de um período de acompanhamento prolongado, este registro pode ser uma ferramenta adequada para se comprovar a segurança e eficácia dos stents farmacológicos a longo prazo, num período de 8 anos. Demonstrando, assim, no “mundo real” e com dados locais a real incidência de eventos cardiovasculares maiores em uma população com doença arterial coronariana e alto risco cardiovascular submetida ao implante de stents farmacológicos.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia e a segurança do uso de stents farmacológicos em uma população de pacientes submetidos à angioplastia coronariana na prática diária.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Em um acompanhamento clínico a longo prazo, de uma população submetida a implante de stents farmacológicos, avaliar a incidência de morte, infarto, revascularização de vaso alvo, revascularização de lesão alvo, trombose e evento adverso cardíaco maior.

Avaliar, em uma subanálise comparativa, a ocorrência dos desfechos citados acima nos diferentes tipos stents farmacológicos utilizados.

ARTIGO DE REVISÃO

Stents farmacológicos: Uma tecnologia segura e eficaz

Autor

Denise Machado de Oliveira Pellegrini

Luis Smidt

Resumo

A doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade no planeta. Marcantes avanços no seu tratamento foram alcançados nas últimas décadas. O uso de stents farmacológicos (SFs), o mais recente destes avanços, tem sido amplamente testado em diversos cenários clínicos. Quando analisamos a história da cardiologia intervencionista, desde os resultados iniciais de Andreas Gruntzig, até as evidências atuais com plataformas bioabsorvíveis, concluímos que o principal avanço do uso dos stents farmacológicos foi reduzir de forma inequívoca os principais limitantes de suas tecnologias antecedentes (angioplastia por cateter-balão e stents convencionais), a reestenose e trombose intra-stent. Seu progresso não limitou-se às drogas anti-reestenóticas e seus polímeros carreadores. Também houve evolução na confecção de plataformas mais maleáveis e com melhor navegabilidade. Após o impacto inicial da primeira geração de stents farmacológicos, hoje encontramos-nos na transição entre a segunda e a terceira geração destes dispositivos, ainda com resultados iniciais, cuja principal mudança é a

confeção de plataformas bioabsorvíveis. Estas evoluções tecnológicas ampliaram o uso dos SFs para cenários clínicos outrora restritos, como pacientes multiarteriais, diabéticos e renais crônicos. Os resultados obtidos demonstram eficácia e segurança neste grupo de pacientes de alto risco.

Desta forma, o uso dos stents farmacológicos tornou-se uma realidade no tratamento da doença aterosclerótica cardiovascular. O uso em cenários e pacientes de alta complexidade revolucionou a cardiologia intervencionista, demonstrando a eficácia e segurança destes stents ao longo do tempo.

Abstract

Cardiovascular disease is the leading cause of mortality on the planet. Remarkable advances in treatment of coronary heart disease have been achieved in recent decades. The use of drug-eluting stents (DES), one of the most important advances, has been widely tested in several clinical scenarios. When we analyze the history of interventional cardiology, from the initial results of Andreas Gruntzig, until the current evidence with bioabsorbable platforms, we concluded that the main advancement of the use of drug-eluting stents was to reduce unequivocally the most important limiting factors of their previous technology (angioplasty balloon and conventional stents), restenosis and in-stent thrombosis. This progress is not limited to antirestenotic drugs or polymeric carriers. There were also developments of platforms more malleable and with better navigability. After the initial impact of the first generation of stents, today we are in transition between the second and third generation of these devices, whose main change is the bioabsorbable platforms. These technological developments have expanded the use of DES for clinical scenarios once restricted, such as patients with multivessel disease, diabetes and chronic renal disease. The obtained results demonstrate safety and efficacy in this group of high-risk patients.

Thus, the use of drug-eluting stents has become a reality in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. The use in scenarios and patients of high complexity revolutionized the interventional cardiology, demonstrating the efficacy and safety of these stents over time.

1- Introdução

A história da intervenção coronariana percutânea pode ser descrita como uma série de passos, alguns transformadores, iniciando com a introdução da angioplastia coronariana com balão, outros de aprimoramento. O desenvolvimento do stent metálico implantável, possibilitou à angioplastia tornar-se uma abordagem segura para uma grande parte dos pacientes portadores de doença arterial coronariana. A angioplastia com balão introduzida por Andreas Gruntzig em 1977 revolucionou a revascularização coronariana, que passou de uma cirurgia cardíaca aberta, para um procedimento percutâneo (5). A angioplastia com cateter-balão, no entanto, era limitada por complicações periprocedimento, incluindo oclusão coronariana aguda secundária à dissecação do vaso e uma significativa incidência de reestenose (40-60%), o que comprometia sua eficácia a longo prazo (6). O desenvolvimento de um tubo metálico em forma de rede, chamado de stent, que poderia ser liberado sobre o cateter-balão reduziu uma significativa parcela das complicações descritas. A utilização em larga escala do stent convencional (SC) foi impedida por duas limitações: o risco de oclusão aguda devido trombose a do stent e uma elevada incidência de reestenose intra-stent (20-40%) (6, 7). A dupla terapia antiplaquetária e elevadas pressões de liberação do stent dramaticamente reduziram o risco de trombose do stent (5, 7).

Entender os processos envolvidos na reestenose intra-stent foi a chave para o desenvolvimento da tecnologia dos stents farmacológicos (SF). A reestenose intra-stent é o resultado de uma resposta à injúria à parede do

vaso, que deflagra um processo inflamatório resultando em proliferação e migração de células musculares lisas a partir da camada média e adventícia arterial. Exuberante hiperplasia da íntima com invasão dos limites da luz do vaso levam à reestenose intra-stent. Os stents farmacológicos liberam drogas antiproliferativas e imunossupressoras na parede do vaso arterial, reduzindo significativamente a hiperplasia da íntima e consequente reestenose intra-stent, tornando-se atualmente uma tecnologia amplamente utilizada na intervenção coronariana percutânea (5, 8-12).

2- Componentes dos stents farmacológicos

Os três componentes principais dos stents farmacológicos, que devem ser otimizados para aumentar sua segurança e eficácia são a plataforma metálica (incluindo o seu sistema de entrega), o agente farmacológico que será liberado, e o veículo carreador da droga, que controla a dose da droga e a taxa de liberação farmacocinética - o polímero (5, 9).

2.1 Plataforma metálica

As plataformas disponíveis são feitas de aço inoxidável, cromo- cobalto, ou cromo- platina. Ligas de cromo-cobalto fornecem maior força radial e aumentada radiopacidade quando em comparação com o aço inoxidável, permitindo uma engenharia com hastes mais finas e melhor sistema de entrega. Plataformas feitas com hastes mais finas podem resultar em menor injúria vascular , reduzir o risco de reestenose e trombogenicidade. Ligas de platina-cromo têm sido utilizadas com o intuito de aumentar a força radial do stent, bem como sua conformabilidade (9, 13). Estudos com stents de platina-cromo sugerem que estes apresentam deformidade longitudinal após o

implante (14, 15). Assim, estudos estão em andamento com o objetivo de elucidar a real ocorrência e impacto deste evento.

2.2 Drogas utilizadas

Uma grande variedade de agentes farmacológicos com propriedades anti-reestenóticas foi testada em humanos. Dentre estas, as duas classes clinicamente mais eficazes são as drogas análogas da rapamicina (também conhecida como sirolimus) e o paclitaxel. O sirolimus bloqueia a progressão do ciclo celular da fase G0 para a S (efeito citostático), bem como e a expressão de citocinas pró-inflamatórias, inibindo a proliferação celular. Sua ação é mediada pela ligação com um receptor intracelular (FKBP12), formando o complexo rapamicina-FKBP12. Este complexo inibe uma quinase denominada mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*), componente chave na regulação do ciclo celular. O paclitaxel possui um potente efeito inibidor da replicação celular, bloqueando o ciclo celular nas fases G2 e M, ligando-se à porção N-terminal do peptídeo da cadeia beta da tubulina, principalmente no formato de microtúbulos. Estes se tornam, então, extremamente estáveis e assim disfuncionais, causando morte celular por desarranjo na dinâmica dos microtúbulos, imprescindível para a divisão celular e para os processos vitais interfases (5, 8, 16).

2.3 Polímeros e sistemas carreadores da droga

O revestimento de polímero que é aplicado à superfície do stent serve como transportador das drogas e permite a liberação controlada destas. Avanços na tecnologia de polímeros tem sido destinados a diminuir reações

inflamatórias locais e trombose, melhorando a biocompatibilidade dos mesmos. Grande parte dos stents farmacológicos utilizados possuem polímeros duráveis. Novas plataformas para stents farmacológicos, no entanto, apresentam polímeros biodegradáveis, bioabsorvíveis ou ausência de polímero após a liberação da droga, o que reduziria a resposta vascular deletéria que ocorre em alguns casos (5, 13).

3- Geração de stents farmacológicos

3.1 Stents farmacológicos de primeira geração

3.1.1 Stent sirolimus Cypher

O stent sirolimus (SES) Cypher consiste de um stent não farmacológico (Bx- Velocity- Johnson & Johnson®), revestido por uma fórmula que contém sirolimus e dois polímeros permanentes. As principais evidências corroborando segurança e eficácia do stent Cypher são derivadas de cinco estudos clínicos, o estudo FIM, RAVEL e os estudos SIRIUS, E-SIRIUS, e C-SIRIUS.

O estudo FIM, com 45 pacientes, demonstrou mínima proliferação neointimal intra-stent com 4 meses de seguimento. O RAVEL foi um estudo randomizado que incluiu 238 pacientes que demonstrou superioridade do stent Cypher em relação ao stent não farmacológico Bx-Velocity quanto à perda tardia intra-segmento aos 6 meses. A perda luminal tardia é definida como a diferença entre o diâmetro luminal mínimo intra-segmento obtido imediatamente após o procedimento e o diâmetro luminal mínimo obtido no segmento angiográfico tardio (habitualmente 6-8 meses). Os estudos SIRIUS, E-SIRIUS, e C-SIRIUS incluíram um total de 1510 pacientes. A superioridade

do stent Cypher em relação ao stent não farmacológico Bx-Velocity foi demonstrada às custas de uma marcada redução nas incidências de revascularização de lesão alvo e eventos clínicos adversos nos pacientes que receberam o stent Cypher (12, 17-19).

3.1.2 O stent paclitaxel Taxus (PES)

O stent Taxus Express (PES) consiste de um stent não farmacológico (Express Boston Scientific®) revestido por uma fórmula que contém paclitaxel e um polímero permanente. Inicialmente os estudos TAXUS I e II, incluindo um total de 597 pacientes, demonstraram significativa redução de reestenose intra-stent e eventos clínicos adversos com o uso do stent Taxus em relação ao stent não farmacológico Express. O estudo TAXUS IV randomizou 1314 pacientes e demonstrou, em lesões mais complexas que os estudos anteriores, superioridade do stent Taxus versus o stent Express em termos de perda luminal tardia e revascularização da lesão alvo aos 9 meses de acompanhamento (20-22).

Recentemente, uma nova plataforma de platina-cromo recoberta com a mesma fórmula do stent Taxus Express está disponível. Este stent, chamado de Taxus Element, foi comparado ao stent Taxus Express com resultados satisfatórios (23).

3.2 Stents farmacológicos de segunda geração

3.2.1 Stent Endeavor (ZES)

O stent Endeavor consiste de um stent não farmacológico (Driver-Medtronic Vascular®) revestido por uma combinação de zotarolimus e um

polímero biocompatível permanente. Os estudos ENDEAVOR I e II demonstraram a segurança e eficácia do stent Endeavor quando comparado ao stent não farmacológico com mesma plataforma metálica. Já os estudos ENDEAVOR III e IV, com longo período de seguimento, demonstraram que o stent Endeavor apresenta menores incidências de revascularização da lesão alvo quando comparado aos stents Cypher e Taxus, respectivamente (24-27).

Mais recentemente o polímero do stent foi substituído por um polímero biocompatível, e o stent chamado de Endeavor Resolute (ZES), também demonstrou um perfil de eficácia e segurança adequados (28, 29).

3.2.2 Stent Xience V(EES)/ Xience Prime (EES) / Promus Element (EES)

O stent XIENCE V consiste de um stent não farmacológico (Multi-link Vision Abbot Vascular®) revestido por uma fórmula contendo everolimus e um polímero biocompatível. As principais evidências de segurança e eficácia do stent Xience- V foram obtidas nos estudos, SPIRIT FIRST e SPIRIT II - IV. O estudo SPIRIT FIRST demonstrou superioridade do stent XIENCE- V em relação ao stent Multilink Vision quanto à perda luminal tardia aos 6 meses. Os estudos SPIRIT II-IV demonstraram significativa redução de perda luminal tardia, revascularização de lesão e vaso alvo e eventos clínicos adversos com o stent Endeavor quando comparado ao stent Taxus (30-33).

O stent Xience Prime, revestido com a mesma formulação do stent Xience V, difere do último por apresentar uma plataforma mais flexível, com objetivo de tratar lesões mais complexas.

O stent Promus Element (EES) é revestido com a mesma droga e polímero do stent XIENCE V; sua plataforma, porém, é de platina-cromo.

Estudos comparando este stent com o XIENCE V indicam bons resultados com o stent Promus Element (EES) (34).

3.3 Stents farmacológicos com polímeros bioabsorvíveis

Os stents BioMatrix e Nobori são revestidos com Biolimus, e apesar da nomenclatura diferente, são stents iguais. A droga Biolimus é análoga ao sirolimus exibindo propriedades anti-inflamatórias similares. A droga é combinada com um polímero bioabsorvível, e este composto degrada-se e é totalmente absorvido ao final de 6-9 meses. A principal evidência de segurança e eficácia do stent BioMatrix são os estudos STEALTH e LEADERS. O estudo STEALTH demonstrou redução significativa da perda luminal tardia com o Biomatrix quando comparado a stent convencional. O estudo LEADERS demonstrou não inferioridade em desfecho composto cardiovascular quando comparado ao stent Cypher. O stent BioMatrix demonstrou menores taxas de trombose ao fim de 4 anos de acompanhamento quando comparado ao stent Cypher (35-38).

O stent Nobori foi testado no estudo Nobori I, que demonstrou redução significativa nas incidências de perda luminal tardia quando comparado ao stent Taxus. Avaliação adicional do stent Nobori foi realizada através de um registro que demonstrou baixas incidências de eventos clínicos maiores nos pacientes que receberam o stent Nobori (39).

4- Perspectivas futuras

Stent bioabsorvíveis

Os stents bioabsorvíveis representam uma nova abordagem na tecnologia dos stents coronarianos. Em contraste aos stents metálicos, eles fornecem um arcabouço metálico transitório, permitindo restauração da fisiologia e integridade vascular após sua absorção. Esta absorção progressiva da estrutura metálica reduziria o risco de complicações tardias. Dados recentes indicam que esta tecnologia apresenta um perfil de segurança e eficácia adequados, mas dados de estudos em andamento são necessários para definir a utilização deste stent na prática clínica diária. (40, 41).

5-Superioridade do stent farmacológico versus stent convencional.

Os trabalhos iniciais que avaliaram a eficácia e segurança dos stents farmacológicos comparados aos stents não farmacológicos surgiram no início dos anos 2000. Em 2001, dados do estudo RAVEL demonstraram significativa redução das incidências de revascularização de lesão alvo com o uso de stent farmacológico quando comparado ao stent convencional. As incidências de morte, infarto e acidente vascular cerebral foram similares entre os grupos e não houve diferença estatisticamente significativa em relação à incidência de trombose de stent (17). Não havia, contudo, clara definição de trombose intra-stent; da mesma forma, a ocorrência deste desfecho era inconsistente nos estudos. Assim, surge a necessidade de uniformizar a definição de trombose intra-stent, criando o critério do *Academic Research Consortium* que uniformizou a caracterização do evento trombose (10).

Em 2006, um estudo revelou que os pacientes tratados com stents farmacológicos não apresentavam redução de mortalidade por qualquer causa quando comparados aos que foram submetidos a angioplastia com stents convencionais, e ainda sugeria uma tendência de aumento na incidência de mortalidade nos pacientes tratados com stents farmacológicos de primeira geração (2).

Ainda em 2007 outro estudo comparou os desfechos de eficácia e segurança entre stents Paclitaxel (PES) e Sirolimus (SES) e stent convencional. Houve redução de 30% nas taxas de revascularização de lesão alvo a favor dos stents farmacológicos, mais expressiva nos pacientes tratados com SES, bem como uma menor incidência de infarto dos pacientes tratados com SES em comparação com os outros 2 grupos. Os pacientes que foram intervistos com PES apresentaram uma tendência a maior incidência de trombose tardia. Não houve diferença quanto à mortalidade entre os 3 grupos.

A redução da necessidade de revascularização de lesão alvo motivou o aumento do número de procedimentos realizados com stents farmacológicos. Baseado nas características clínicas dos pacientes e nos dados do procedimento, em 2009, um estudo com dados de 3 anos de acompanhamento demonstrou que as incidências de mortalidade e necessidade de revascularização de vaso alvo foram significativamente menores nos pacientes tratados com SES em comparação com os que foram tratados com BMS. Em um grupo de pacientes com indicação do uso de stent farmacológico fora dos padrões dos estudos clínicos "off-label", SES esteve associado com taxas significativamente menores de revascularização de vaso alvo, e iguais incidências de infarto do miocárdio quando comparado ao stent convencional (42)

Estudos recentes consolidam a superioridade dos stents farmacológicos quanto ao perfil de eficácia a curto e longo prazo. Alguns dados, principalmente de registros, sugerem ainda redução de mortalidade, trombose e infarto com os stent farmacológicos, em especial os de segunda geração, reduzindo o temor inicial de que houvesse maior ocorrência de trombose com os stents farmacológicos (43-45).

6- Diferenças entre os stents farmacológicos

Os estudos demonstram que há uma redução significativa de reestenose com os stents farmacológicos; contudo, devido às diferenças na estrutura metálica, droga e polímero existem aspectos particulares entre os stents considerando desfechos angiográficos e clínicos (9, 13).

Analisando a eficácia a curto prazo (até 1 ano) observa-se que, quando comparados ao Cypher os stents XienceV (EES) e Endeavor Resolute apresentam menores incidências de revascularização de vaso e lesão alvo (45)

Quando comparados diretamente, o stent XienceV e Endeavor resolute apresentam mesma incidência de revascularização de lesão e vaso alvo. De forma semelhante, quando comparados ao Taxus, o stent Endeavor apresentou resultados similares; o stent XienceV, porém, foi mais eficaz que o stent Taxus. Assim, por ordem de eficácia temos os stents Cypher, XienceV e Endeavor Resolute com dados semelhantes entre si, sendo que estes três apresentam maior eficácia quando comparados ao Taxus e Endeavor (45, 46).

Quanto à segurança a curto prazo não houve diferença na mortalidade entre os DES; infarto ocorreu com maior frequência com o stent paclitaxel, não havendo diferença entre os outros stents para este desfecho. Com relação à

trombose, parece haver menor ocorrência com o stent Everolimus em relação aos outros stents, não havendo diferença entre os demais stents (32, 47).

Os dados de eficácia a longo prazo sugerem que o stent XienceV apresente menor incidência de revascularização de vaso e lesão alvo em relação aos outros stents farmacológicos de primeira e segunda geração (45,46).

Dados de segurança também sugerem que exista menor ocorrência de infarto com o stent XienceV quando realizadas comparações entre os stents de primeira e segunda geração, sendo que a maior incidência deste evento está associado ao dispositivo Taxus (47). Não há diferença entre os dispositivos quanto à mortalidade. Quanto à trombose de stent a menor incidência foi demonstrada com o stent XienceV, e o stent Taxus apresentou maior ocorrência deste evento (30).

Estes dados sugerem que os stents XienceV, Cypher e Endeavor Resolute apresentem a melhor segurança e eficácia dentre os stents de primeira e segunda geração.

Com isso, os stents farmacológicos têm afirmados sua segurança e eficácia no tratamento da doença arterial coronariana.

7- Situações especiais

7.1 Diabetes Mellitus

Uma das principais motivações para o desenvolvimento da tecnologia dos stents farmacológicos foi buscar uma solução para pacientes com alto risco de reestenose com stents convencionais e angioplastia com cateter-balão. O principal representante deste grupo de alto risco são os pacientes diabéticos. Além de possuírem coronárias com maior carga de aterosclerose e menor

diâmetro, ocorre maior hiperplasia da íntima após o implante de stent, aumentando a chance de necessidade de nova revascularização (48). Com o advento dos stents farmacológicos, esperava-se que este impacto diminuiria de forma considerável, o que foi demonstrado em registros e estudos clínicos randomizados ao longo da última década. Desde os primeiros registros comparando pacientes com stent farmacológico de primeira geração e stent convencional houve maior eficácia do primeiro grupo. Esta tendência foi confirmada no estudo em que foi comparado stent Cypher com stent convencional, sendo demonstrada menor perda luminal tardia e menor revascularização de vaso alvo com o primeiro (49). Esta superioridade manteve-se em estudos realizados com stent Taxus, mesmo este tendo demonstrando maior perda luminal tardia que o stent Cypher (50, 51).

Nosso grupo publicou registro de pacientes diabéticos com seguimento de longo prazo (até 5 anos) e implante de stents farmacológicos de primeira geração. Nossos resultados evidenciaram que, apesar dos pacientes diabéticos terem apresentado maior mortalidade, essa não se deveu a maior revascularização de vaso e lesão alvo, demonstrando a eficácia dessa técnica nesse grupo de alto risco (52).

Os stents de segunda geração, como XienceV, continuaram demonstrando evolução da tecnologia. Vários estudos conseguiram alcançar uma perda luminal tardia ainda menor em segmento angiográfico, todavia sem alterar incidência de revascularização (53, 54).

Considerada a técnica de escolha em pacientes multilaterais, a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) teve sua eficácia comparada com os stents farmacológicos nos pacientes diabéticos em estudo multicêntrico publicado recentemente. Em relação aos desfechos principais - morte e infarto

- este estudo demonstrou superioridade da CRM, apesar de maior incidência de acidente vascular cerebral neste subgrupo. Quando realizada análise de subgrupo, esta superioridade não foi demonstrada em pacientes onde os stents farmacológicos já vem sendo usados clinicamente com sucesso, como em doença de dois vasos, e naqueles com risco cirúrgico alto (55).

Como podemos ver, o advento do stent farmacológico mudou a perspectiva do tratamento da doença aterosclerótica no paciente diabético, eterno desafio do cardiologista clínico e intervencionista. O espectro de uso aumentou com a evolução da tecnologia e hoje podendo ser considerado na maioria dos casos com grande segurança.

7.2 Insuficiência renal crônica

Pacientes com insuficiência renal crônica têm como sua principal causa de mortalidade a doença cardiovascular, com uma incidência que chega até a trinta vezes da população normal (56). Não se sabe ao certo o porquê desta relação, mas a principal hipótese está relacionada à associação de fatores de risco, como hipertensão, diabetes e dislipidemia, mais comuns nesta população. O pior prognóstico cardiovascular reflete-se também em piores resultados em procedimentos de revascularização e intervenções clínicas. Intervenções com comprovada eficácia em prevenção secundária após revascularização, como a estatina, têm seu efeito anulado em pacientes com doença renal grave, definida por taxa de filtração glomerular (TFG) ≤ 30 ml e pacientes dialíticos (57). Dose de ataque de clopidogrel em angioplastia primária também não manteve sua eficácia na diminuição de eventos cardiovasculares em pacientes com doença renal crônica moderada (TFG ≤ 60) (58). Implantes de stents convencionais apresentaram altas incidências

de reestenose nesta população, não apresentando benefícios frente à terapia médica otimizada em termos de eventos cardiovasculares maiores, apesar de um maior número de pacientes livres de angina, sem acrescentar risco adicional (59). O uso de stents farmacológicos aparece como alternativa importante de tratamento nesses pacientes. A maioria dos ensaios clínicos exclui pacientes com doença renal crônica, logo a evidência nos grupos de alto risco se limita principalmente a estudos de coorte. Em coorte publicada pelo nosso grupo de pesquisa com seguimento de longo prazo, DRC não adicionou risco para o desfecho revascularização de vaso alvo e trombose de stent, apesar de maior incidência de mortalidade, demonstrando a segurança da intervenção nesses pacientes, apesar do seu perfil de risco (60). Estudos de coorte incluindo apenas pacientes com stents farmacológicos ou comparando-os com uso de stents convencionais apresentam resultados controversos. Em um estudo com pacientes portadores de DRC comparando stent farmacológico com stent convencional não houve diferença quanto à revascularização da lesão alvo em seguimento de um ano; todavia, houve menor índice de mortalidade em pacientes tratados com stent farmacológico, fato que provavelmente seja atribuído a menor gravidade de apresentação clínica dos pacientes deste grupo (61).

Em outras coortes comparando os dois tipos de stents, mas desta vez apenas com pacientes dialíticos, foram observadas taxas de reestenose angiográfica semelhantes em seguimento de 6 a 8 meses (62). Já em outro estudo, o stent farmacológico apresentou incidência significativamente menor de revascularização de vaso e lesão alvo em pacientes com DRC moderada (63).

A diferença entre os resultados pode ser explicada pelo pequeno tamanho de amostra, heterogenicidade clínica e diferentes tipos e gerações de stents farmacológicos utilizados. Estudos com delineamento adequado são necessários para comprovar a superioridade dos stents farmacológicos. Em suma, resultados dos estudos atuais sugerem a segurança do uso desse dispositivo em pacientes com DRC. O alto risco clínico e cirúrgico basal tornam a intervenção percutânea uma opção óbvia, sendo os stents farmacológicos uma estratégia adequada.

8- Terapia Antiplaquetária

Ponto crucial quando falamos de intervenção coronariana percutânea é a dupla antiagregação plaquetária com ácido acetil salicílico (AAS) associado a um inibidor do receptor P2Y₁₂. Clopidogrel em associação ao AAS, por no mínimo 12 meses, tem mostrado redução do desfecho composto de morte, infarto ou acidente vascular cerebral (64). Drogas mais potentes como Prasugrel e Ticagrelor se mostraram superiores ao clopidogrel em pacientes com síndrome coronariana aguda submetidos a revascularização. No entanto, a dupla antiagregação plaquetária a longo prazo aumenta o risco de sangramento significativamente (9).

A recomendação atual é de 12 meses de dupla antiagregação plaquetária (DAP) nos pacientes que recebem stent farmacológico baseado nos dados de aumento do risco de trombose se suspensão antes deste período. Dados disponíveis não indicam o uso após 12 meses (65). Em outro estudo comparando 6 versus 24 meses de dupla antiagregação plaquetária não houve diferença no risco de morte, infarto ou acidente vascular cerebral, porém

no grupo tratados por 6 meses houve significante menor risco de sangramento (66).

De modo geral, quanto maior o tempo de acompanhamento nos estudos clínicos, observa-se que a longo prazo, o uso da DAP é infrequente, mantendo-se somente o uso do AAS, o que não reflete maior incidência de trombose do stent nestas populações.

Ainda, estudos observacionais sugerem que períodos mais curtos de DTAP são seguros nos stents farmacológicos de segunda geração como Everolimus e Endeavor Resolute (67, 68).

Desta forma, as evidências atuais são inconclusivas sobre o tempo ideal de DTAP. Resultados de estudos em andamento são aguardados.

8- Conclusão

A introdução e desenvolvimento dos stents farmacológicos durante a década passada revolucionou o tratamento da doença arterial coronariana via percutânea, com índices de redução relativa da reestenose de 60-80% quando comparados aos stents convencionais. Como toda tecnologia, foi aprimorada, o que ficou evidente com o surgimento dos stents farmacológicos de segunda geração, com estudos voltados para análise de segurança e eficácia dos novos stents farmacológicos. Além disso, novas tecnologias estão despontando, como os stents bioabsorvíveis.

Fica demonstrado o adequado perfil de segurança e eficácia dos stents farmacológicos nos pacientes em uso da terapia antiplaquetária dupla.

REFEÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation*. 2009 Jun 30;119(25):3198-206. PubMed PMID: 19528338.
- 2.Tu JV, Bowen J, Chiu M, Ko DT, Austin PC, He Y, et al. Effectiveness and safety of drug-eluting stents in Ontario. *The New England journal of medicine*. 2007 Oct 4;357(14):1393-402. PubMed PMID: 17914040. Epub 2007/10/05. eng.
- 3.Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006 Dec 19;48(12):2584-91. PubMed PMID: 17174201. Epub 2006/12/19. eng.
- 4.Daemen J, Serruys PW. Drug-eluting stent update 2007: part II: Unsettled issues. *Circulation*. 2007 Aug 21;116(8):961-8. PubMed PMID: 17709651. Epub 2007/08/22. eng.
- 5.Topol EJ T, SP *Textbook of Interventional Cardiology: Expert Consult Premium Edition - Enhanced Online Features and Print, 6e*. 2011.
- 6.Ertas G, Van Beusekom H. Drug eluting stents: current status and new developments. *Anadolu kardiyoloji dergisi : AKD = the Anatolian journal of cardiology*. 2012 Dec;12(8):676-83. PubMed PMID: 22989796.
- 7.Jaffery Z, Prasad A, Lee JH, White CJ. Drug-eluting coronary stents - focus on improved patient outcomes. *Patient related outcome measures*. 2011 Jul;2:161-74. PubMed PMID: 22915977. Pubmed Central PMCID: 3417932.

- 8.Caramori PR, Yamamoto GI, Zago AJ. [Postangioplasty restenosis. Physiopathogeny]. Arquivos brasileiros de cardiologia. 1997 Aug;69(2):141-50. PubMed PMID: 9567339. Reestenose pos-angioplastia. Fisiopatogenia.
- 9.Stefanini GG, Holmes DR, Jr. Drug-eluting coronary-artery stents. The New England journal of medicine. 2013 Jan 17;368(3):254-65. PubMed PMID: 23323902.
- 10.Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Carrozza JP, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. Journal of the American College of Cardiology. 2002 Dec 18;40(12):2082-9. PubMed PMID: 12505217.
- 11.Lemos PA, Hoye A, Goedhart D, Arampatzis CA, Saia F, van der Giessen WJ, et al. Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. Circulation. 2004 Mar 23;109(11):1366-70. PubMed PMID: 14993127.
- 12.Regar E, Serruys PW, Bode C, Holubarsch C, Guermonprez JL, Wijns W, et al. Angiographic findings of the multicenter Randomized Study With the Sirolimus-Eluting Bx Velocity Balloon-Expandable Stent (RAVEL): sirolimus-eluting stents inhibit restenosis irrespective of the vessel size. Circulation. 2002 Oct 8;106(15):1949-56. PubMed PMID: 12370218.
- 13.Martin DM, Boyle FJ. Drug-eluting stents for coronary artery disease: a review. Medical engineering & physics. 2011 Mar;33(2):148-63. PubMed PMID: 21075668.
- 14.Hanratty CG, Walsh SJ. Longitudinal compression: a "new" complication with modern coronary stent platforms--time to think beyond deliverability? EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology. 2011 Nov;7(7):872-7. PubMed PMID: 21970984.

15. Pitney M, Pitney K, Jepson N, Friedman D, Nguyen-Dang T, Matthews J, et al. Major stent deformation/pseudofracture of 7 Crown Endeavor/Micro Driver stent platform: incidence and causative factors. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2011 Jun;7(2):256-62. PubMed PMID: 21646069.
16. Rathore S, Kinoshita Y, Terashima M, Katoh O, Matsuo H, Tanaka N, et al. A comparison of clinical presentations, angiographic patterns and outcomes of in-stent restenosis between bare metal stents and drug eluting stents. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2010 Feb;5(7):841-6. PubMed PMID: 20142201.
17. Degertekin M, Regar E, Tanabe K, Lee CH, Serruys PW. Sirolimus eluting stent in the treatment of atherosclerosis coronary artery disease. *Minerva cardioangiologica*. 2002 Oct;50(5):405-18. PubMed PMID: 12384623.
18. Mauri L, O'Malley AJ, Popma JJ, Moses JW, Leon MB, Holmes DR, Jr., et al. Comparison of thrombosis and restenosis risk from stent length of sirolimus-eluting stents versus bare metal stents. *The American journal of cardiology*. 2005 May 15;95(10):1140-5. PubMed PMID: 15877983. Epub 2005/05/10. eng.
19. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *Journal of the American College of Cardiology*. 2004 Mar 17;43(6):1110-5. PubMed PMID: 15028375.
20. 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 Aug 19;108(7):788-94. PubMed PMID: 12900339.

21.Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation*. 2003 Jan 7;107(1):38-42. PubMed PMID: 12515740.

22.Turco MA, Ormiston JA, Popma JJ, Mandinov L, O'Shaughnessy CD, Mann T, et al. Polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS Liberte stent in de novo lesions: the pivotal TAXUS ATLAS trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007 Apr 24;49(16):1676-83. PubMed PMID: 17448368.

23.Kereiakes DJ, Cannon LA, Feldman RL, Popma JJ, Magorien R, Whitbourn R, et al. Clinical and angiographic outcomes after treatment of de novo coronary stenoses with a novel platinum chromium thin-strut stent: primary results of the PERSEUS (Prospective Evaluation in a Randomized Trial of the Safety and Efficacy of the Use of the TAXUS Element Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010 Jul 20;56(4):264-71. PubMed PMID: 20493653.

24.Kandzari DE, Mauri L, Popma JJ, Turco MA, Gurbel PA, Fitzgerald PJ, et al. Late-term clinical outcomes with zotarolimus- and sirolimus-eluting stents. 5-year follow-up of the ENDEAVOR III (A Randomized Controlled Trial of the Medtronic Endeavor Drug [ABT-578] Eluting Coronary Stent System Versus the Cypher Sirolimus-Eluting Coronary Stent System in De Novo Native Coronary Artery Lesions). *JACC Cardiovascular interventions*. 2011 May;4(5):543-50. PubMed PMID: 21596327.

25.Eisenstein EL, Leon MB, Kandzari DE, Mauri L, Edwards R, Kong DF, et al. Long-term clinical and economic analysis of the Endeavor zotarolimus-eluting stent versus the cypher sirolimus-eluting stent: 3-year results from the ENDEAVOR III trial (Randomized Controlled Trial of the Medtronic Endeavor Drug [ABT-578] Eluting Coronary Stent System Versus the Cypher Sirolimus-Eluting Coronary Stent System in De Novo Native Coronary Artery Lesions). *JACC Cardiovascular interventions*. 2009 Dec;2(12):1199-207. PubMed PMID: 20129546.

26.Kirtane AJ, Patel R, O'Shaughnessy C, Overlie P, McLaurin B, Solomon S, et al. Clinical and angiographic outcomes in diabetics from the ENDEAVOR IV trial: randomized comparison of zotarolimus- and paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *JACC Cardiovascular interventions*. 2009 Oct;2(10):967-76. PubMed PMID: 19850257.

27.Meredith IT, Ormiston J, Whitbourn R, Kay IP, Muller D, Bonan R, et al. First-in-human study of the Endeavor ABT-578-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent system in de novo native coronary artery lesions: Endeavor I Trial. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2005 Aug;1(2):157-64. PubMed PMID: 19758897.

28.Talarico GP, Burzotta F, Trani C, Tommasino A, Niccoli G, Porto I, et al. One-year outcomes of consecutive patients treated by endeavor zotarolimus and resolute zotarolimus stents: The impact of polymer coating in drug-eluting stent technology. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2013 Feb;81(2):268-73. PubMed PMID: 22639426.

29.Yeung AC, Leon MB, Jain A, Tolleson TR, Spriggs DJ, Mc Laurin BT, et al. Clinical evaluation of the Resolute zotarolimus-eluting coronary stent system in the treatment of de novo lesions in native coronary arteries: the RESOLUTE US clinical trial. *Journal of the American College of Cardiology*. Apr 26;57(17):1778-83. PubMed PMID: 21470813. Epub 2011/04/08. eng.

30.Stone GW, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J, et al. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2008 Apr 23;299(16):1903-13. PubMed PMID: 18430909.

31.Stone GW, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J, et al. Randomized comparison of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: two-year clinical follow-up from the Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions (SPIRIT) III trial. *Circulation*. 2009 Feb 10;119(5):680-6. PubMed PMID: 19171853.

32.Garg S, Serruys P, Onuma Y, Dorange C, Veldhof S, Miquel-Hebert K, et al. 3-year clinical follow-up of the XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions: the SPIRIT II trial (Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions). *JACC Cardiovascular interventions*. 2009 Dec;2(12):1190-8. PubMed PMID: 20129545.

33.Applegate RJ, Hermiller JB, Gordon PC, Yaqub M, Sood P, Su X, et al. Predictors of early and late outcomes after everolimus and paclitaxel-eluting coronary stents. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. Jan;7(9):1030-42. PubMed PMID: 22207228. Epub 2011/12/31. eng.

34.Kereiakes DJ, Popma JJ, Cannon LA, Kandzari DE, Kimmelstiel CD, Meredith IT, et al. Longitudinal stent deformation: quantitative coronary angiographic analysis from the PERSEUS and PLATINUM randomised controlled clinical trials. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2012 Jun 20;8(2):187-95. PubMed PMID: 22445912.

35.Wykrzykowska JJ, Raber L, de Vries T, Bressers M, Buszman P, Linke A, et al. Biolimus-eluting biodegradable polymer versus sirolimus-eluting permanent polymer stent performance in long lesions: results from the LEADERS multicentre trial substudy. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2009 Aug;5(3):310-7. PubMed PMID: 19736154.

36. Wykrzykowska JJ, Garg S, Onuma Y, de Vries T, Morel MA, van Es GA, et al. Implantation of the biodegradable polymer biolimus-eluting stent in patients with high SYNTAX score is associated with decreased cardiac mortality compared to a permanent polymer sirolimus-eluting stent: two year follow-up results from the "all-comers" LEADERS trial. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2011 Sep;7(5):605-13. PubMed PMID: 21930465.

37. Wykrzykowska J, Serruys P, Buszman P, Linke A, Ischinger T, Klauss V, et al. The three year follow-up of the randomised "all-comers" trial of a biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus permanent polymer sirolimus-eluting stent (LEADERS). *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2011 Nov;7(7):789-95. PubMed PMID: 22027687.

38. Grube E, Hauptmann KE, Buellesfeld L, Lim V, Abizaid A. Six-month results of a randomized study to evaluate safety and efficacy of a Biolimus A9 eluting stent with a biodegradable polymer coating. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2005 May;1(1):53-7. PubMed PMID: 19758877.

39. Chevalier B, Serruys PW, Silber S, Garcia E, Suryapranata H, Hauptmann K, et al. Randomised comparison of Nobori, biolimus A9-eluting coronary stent with a Taxus(R), paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries: the Nobori 1 trial. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2007 Feb;2(4):426-34. PubMed PMID: 19755281.

40. Bourantas CV, Zhang Y, Farooq V, Garcia-Garcia HM, Onuma Y, Serruys PW. Bioresorbable scaffolds: current evidence and ongoing clinical trials. *Current cardiology reports*. 2012 Oct;14(5):626-34. PubMed PMID: 22810889. Pubmed Central PMCID: 3432788.

41.Dudek D, Onuma Y, Ormiston JA, Thuesen L, Miquel-Hebert K, Serruys PW. Four-year clinical follow-up of the ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB trial. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2012 Jan;7(9):1060-1. PubMed PMID: 21959320.

42.Ko DT, Chiu M, Guo H, Austin PC, Goeree R, Cohen E, et al. Safety and effectiveness of drug-eluting and bare-metal stents for patients with off- and on-label indications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 May 12;53(19):1773-82. PubMed PMID: 19422984. Epub 2009/05/09. eng.

43.Vogt A, Schoelmerich A, Pollner F, Schlitt M, Raaz U, Maegdefessel L, et al. Comparison of outcome in 1809 patients treated with drug-eluting stents or bare-metal stents in a real-world setting. *Vascular health and risk management*.7:693-9. PubMed PMID: 22174579. Pubmed Central PMCID: 3237098. Epub 2011/12/17. eng.

44.Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, Kuck KH, Ormiston J, Baldus S, et al. Long-term follow-up of the randomised controlled trial to evaluate the safety and efficacy of the zotarolimus-eluting driver coronary stent in de novo native coronary artery lesions: five year outcomes in the ENDEAVOR II study. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. Nov;6(5):562-7. PubMed PMID: 21044908. Epub 2010/11/04. eng.

45.Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. Jun 12;125(23):2873-91. PubMed PMID: 22586281. Epub 2012/05/16. eng.

46.Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a

comprehensive network meta-analysis. *Lancet*. Apr 14;379(9824):1393-402. PubMed PMID: 22445239. Epub 2012/03/27. eng.

47.Serruys PW, Ruygrok P, Neuzner J, Piek JJ, Seth A, Schofer JJ, et al. A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent:the SPIRIT II trial. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2006 Nov;2(3):286-94. PubMed PMID: 19755303.

48.Berry C, Tardif JC, Bourassa MG. Coronary heart disease in patients with diabetes: part II: recent advances in coronary revascularization. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007 Feb 13;49(6):643-56. PubMed PMID: 17291929.

49.Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gomez-Hospital JA, Alfonso F, Hernandez-Antolin R, 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 Oct 4;112(14):2175-83. PubMed PMID: 16203930.

50.Hermiller JB, Raizner A, Cannon L, Gurbel PA, Kutcher MA, Wong SC, et al. Outcomes with the polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with diabetes mellitus: the TAXUS-IV trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005 Apr 19;45(8):1172-9. PubMed PMID: 15837245.

51.Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Schuhlen H, von Beckerath N, et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *The New England journal of medicine*. 2005 Aug 18;353(7):663-70. PubMed PMID: 16105990.

52.Smidt LF BR, Gomes V, Lasevitch R, Barcellos C, Oliveira D, Morais M, Hickmann P, Krepsky A, Arndt M, Polanczyk C, Bodanese L, Caramori P. Impacto do diabetes melito na eficácia e na segurança dos stents farmacológicos: registro com até cinco

anos de seguimiento. Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva. 2009;17(4):505-11.

53.Kim WJ, Lee SW, Park SW, Kim YH, Yun SC, Lee JY, et al. Randomized comparison of everolimus-eluting stent versus sirolimus-eluting stent implantation for de novo coronary artery disease in patients with diabetes mellitus (ESSENCE-DIABETES): results from the ESSENCE-DIABETES trial. Circulation. 2011 Aug 23;124(8):886-92. PubMed PMID: 21810659.

54.Grube E, Chevalier B, Guagliumi G, Smits PC, Stuteville M, Dorange C, et al. The SPIRIT V diabetic study: a randomized clinical evaluation of the XIENCE V everolimus-eluting stent vs the TAXUS Liberte paclitaxel-eluting stent in diabetic patients with de novo coronary artery lesions. American heart journal. 2012 May;163(5):867-75 e1. PubMed PMID: 22607866.

55.Bansilal S, Farkouh ME, Hueb W, Ogdie M, Dangas G, Lansky AJ, et al. The Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: optimal management of Multivessel disease (FREEDOM) trial: clinical and angiographic profile at study entry. American heart journal. 2012 Oct;164(4):591-9. PubMed PMID: 23067919.

56.Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, et al. US Renal Data System 2012 Annual Data Report. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2013 Jan;61(1 Suppl 1):A7, e1-476. PubMed PMID: 23253259.

57..Natsuaki M, Furukawa Y, Morimoto T, Sakata R, Kimura T, Investigators CR-KPCRC-. Renal function and effect of statin therapy on cardiovascular outcomes in patients undergoing coronary revascularization (from the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2). The American journal of cardiology. 2012 Dec 1;110(11):1568-77. PubMed PMID: 22935527.

58..Kim JY, Jeong MH, Moon JH, Ahn YK, Chae SC, Hur SH, et al. Impact of Clopidogrel loading dose in patients with chronic kidney disease undergoing

primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2012 Dec 1;110(11):1598-606. PubMed PMID: 22935526.

59. Teo KK, Sedlis SP, Boden WE, O'Rourke RA, Maron DJ, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention in older patients with stable coronary disease: a pre-specified subset analysis of the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive drug Evaluation) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Sep 29;54(14):1303-8. PubMed PMID: 19778673.

60. Osorio Gomes V, Blaya P, Lasevitch R, Oliveira D, Hickmann P, Smidt L, et al. Impact of chronic kidney disease on the efficacy of drug-eluting stents: long-term follow-up study. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2011 May;96(5):346-51. PubMed PMID: 21503391.

61. Barthelemy O, Helft G, Silvain J, Bellemain-Appaix A, Beygui F, Choussat R, et al. One-year clinical outcomes in patients with chronic renal failure treated by percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent. *Archives of cardiovascular diseases*. 2011 Dec;104(12):604-10. PubMed PMID: 22152512.

62. Aoyama T, Ishii H, Toriyama T, Takahashi H, Kasuga H, Murakami R, et al. Sirolimus-eluting stents vs bare metal stents for coronary intervention in Japanese patients with renal failure on hemodialysis. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2008 Jan;72(1):56-60. PubMed PMID: 18159100.

63. Halkin A, Mehran R, Casey CW, Gordon P, Matthews R, Wilson BH, et al. Impact of moderate renal insufficiency on restenosis and adverse clinical events after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation: results from the TAXUS-IV Trial. *American heart journal*. 2005 Dec;150(6):1163-70. PubMed PMID: 16338253.

64.Holmes DR, Jr., Kereiakes DJ, Garg S, Serruys PW, Dehmer GJ, Ellis SG, et al. Stent thrombosis. *Journal of the American College of Cardiology*. Oct 19;56(17):1357-65. PubMed PMID: 20946992. Epub 2010/10/16. eng.

65.Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011 Dec 6;124(23):2574-609. PubMed PMID: 22064598.

66.Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, et al. Short-versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation*. 2012 Apr 24;125(16):2015-26. PubMed PMID: 22438530.

67.Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation*. Jan 24;125(3):505-13. PubMed PMID: 22179532. Epub 2011/12/20. eng.

68..Kandzari DE, Barker CS, Leon MB, Mauri L, Wijns W, Fajadet J, et al. Dual antiplatelet therapy duration and clinical outcomes following treatment with zotarolimus-eluting stents. *JACC Cardiovascular interventions*. 2011 Oct;4(10):1119-28. PubMed PMID: 22017938.

Artigo Original

Efficacy and safety of drug-eluting stents in the real world: 8-year follow up – Efficacy and safety of drug-eluting stents (Eficácia e SEgurança do emprego de Stents FARmacológicos - EFISESFAR) Registry

Authors

Denise Machado de Oliveira Pellegrini

Ricardo Lasevitch

Vitor Gomes

Marcelo Emilio Arndt

Luis Smidt

Rodrigo Bodanese

Paulo Caramori

Key words: drug eluting stent, safety, efficacy, outcomes, long term.

Abstract

Introduction: The drug eluting stents have been used in daily practice since 2002, with clear advantage in reducing the risk of new vessel revascularization, with the impressive reduction of 50% to 70% in restenosis rate. However, the occurrence of late thrombosis could compromise results in the long term, especially if the risk of this event were sustained over the years. In this context, the records of clinical practice gain special value.

Methods: Were included in this registry all patients that underwent percutaneous coronary intervention with a drug eluting stent in Hospital São Lucas and Hospital Mãe de Deus, in Porto Alegre, in the period from 2002 to April 2007, and followed up for 8 years. Drug eluting stents were used in accordance with the clinical and interventional cardiologist decision and availability of the stent.

Results: 611 patients were included, with clinical follow-up obtained for 96.2% up to 8 years. Total mortality was 8,7%. Non-fatal infarction occurred in 4.3 % of the cases. Target vessel revascularization was 12.4% and the target lesion revascularization 8%. Only 2.6% were submitted to surgical revascularization. The rate of thrombosis defined + probable was 2.1%. There were no new episodes of stent thrombosis after the fifth year of follow-up. Comparative subanalysis showed no outcome differences between the stents Cypher®, taxus® and Endeavor®.

Conclusion: This registry indicates that drug eluting stents remain safe and effective at very long term follow-up. Patients in the "real world" may benefit from drug eluting stenting with excellent results in the long-term.

Introduction

Drug-eluting stents (DES) have been used in clinical practice since 2002. Multicenter clinical trials have clearly demonstrated the advantage of these stents in reducing major cardiovascular outcomes, particularly target vessel revascularization (TVR), when compared to conventional stents (1). With the increasing use of these devices in clinical scenarios not included in randomized clinical trials, the real world safety and efficacy of DES began to be questioned. Considerations regarding DES safety increased after 2006 when preliminary data indicated higher rates of in-stent thrombosis with DES compared to conventional stents (3-5).

Despite the widespread use of DES in subsequent years, there is still a lack of very long-term studies of patients who have received these devices.

The registry was created within this scenario, in which all of the patients in two Brazilian institutions, who received DES between 2002 and 2007, often with *off-label* indications, were clinically followed up for 8 years. The outcomes were analyzed based on the latest current definitions, and the efficacy and safety of this technology were assessed.

Methods

Population

This study included all patients who underwent percutaneous coronary intervention using at least 1 DES (Costar®, Cypher®, Endeavor®, Infinnium®, Janus®, Supralimus®, and Taxus®) from May 2002 to April 2007 at the São Lucas and Mãe de Deus hospitals in Porto Alegre (RS). All clinical

presentations of acute coronary syndrome with and without ST-segment elevation and stable angina were included. The type of DES used during the coronary procedure was left to the discretion of the interventional cardiologist. Given the predominant use of the Cypher®, Endeavor®, and Taxus® stents, a sub-analysis comparing the performance of these stents was conducted.

Definitions and clinical follow-up

Data regarding the patients' clinical presentation at the time of procedure were collected through a detailed review of medical records and were defined as follows: stable angina, unstable angina, non-ST elevation myocardial infarction, ST segment elevation, and recent myocardial infarction (MI) (< 3 months before the procedure). Procedure data and in hospital outcomes were prospectively collected. Renal disease was defined as a glomerular filtration rate (GFR) < 60 ml/min/1.73 m². (6)

Clinical outcomes were defined as follows: mortality for all causes. Nonfatal MI, CK-MB increase greater than or equal to 3 times the upper limit, and/or electrocardiographic changes compatible with infarction (i.e., ST-segment elevation or new inactive zone); or, in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery, CK-MB increase greater than or equal to 5 times the upper limit. Target lesion revascularization (TLR) (i.e., percutaneous or surgical revascularization, to treat lesions in the segment of the stent or 5 mm proximal or distal to the prior implant), and TVR (i.e., any revascularization of the vessel treated with DES in the initial procedure).

Stent thrombosis was classified according to the definition of the Academic Research Consortium (ARC) as follows: Defined (i.e., acute coronary syndrome with visualization of a thrombus in the segment where DES was

deployed), Probable (i.e., unexplained death within 30 days or target vessel infarction), and Possible (i.e., any unexplained death after 30 days). Based on the time of occurrence, the stent thrombosis was defined as follows: acute (i.e., within the first 24 hours), subacute (i.e., within 30 days), late (i.e., after 30 days), and very Late (i.e., after 1 year). (7)

Total mortality, nonfatal MI, and TVR occurring during the follow-up period were defined as major cardiac adverse events (MACEs).

Angiographic success was defined as stenosis < 20% and thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) flow grade 3 by the end of the procedure. Clinical success was defined as angiographic success in addition to the absence of clinical complications such as death, MI, urgent revascularization, and stroke during the initial hospitalization.

For patients with more than one intervention during the study period, the first intervention was considered the index procedure.

Clinical follow-up was conducted through medical appointments, phone interviews with the patient, reviews of outpatient and in hospital medical records, and contact with the attending physician. All of the clinical events were adjudicated by analysis of the documentation's sources by a cardiologist who was blinded to the other clinical data. The first clinical follow-up was performed at 12 months after the index procedure. Subsequently, a biannual clinical follow-up was performed.

Quantitative coronary angiographic analysis

The baseline and post-procedure coronary angiograms were analyzed by an experienced interventional cardiologist. *Offline* quantitative coronary angiography of the index intervention was performed using the guiding catheter for calibration of the image magnification (*CardioNow Websend DICOM Study*

Sharing Software, HeartLab, Inc., Westerly, Rhode Island). The minimal luminal diameter and the reference vessel diameter were measured, from a single shot showing the smaller luminal diameter, before and after the intervention. The coronary lesions were classified according to the American Heart Association and the American College of Cardiology (AHA / ACC) guidelines. (8)

Statistical Analysis

The statistical analysis was performed using the SPSS 19.0 software, assuming a significance level of 5%. The quantitative variables are expressed as the mean \pm standard deviation. The categorical variables are presented as absolute and relative frequencies and were compared by the chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. Adjusted residuals greater than 1.96 ($\alpha = 0.05$) were considered statistically significant, thereby indicating a positive association between the categories. Kaplan-Meier curves were developed for analysis of the clinical outcomes. Cox regression analysis was used to investigate the association between the explanatory variables and the outcomes in the study. In the multivariate analysis, all of the variables in which the p value was less than 0.20 in the univariate analysis were included, removing, one by one, those with the highest p values. The variables with p values less than 0.05 were maintained in the final model.

Results

In total, 611 patients were included in this registry. Clinical follow-up was completed in 96.2% of the patients, with an average follow-up of xx months and

a maximum of 96 months. The demographic characteristics and clinical presentations of the patients are presented in Table 1.

Table 1 Demographic and clinical characteristics

Age	63,7 (±11)
ECC < 60 ml/min/1.73 m²	165 (32,7%)
Diabetes	204 (34,3%)
Insulin dependent	73 (12,4%)
Non-insulin dependent	166 (28,2%)
Hypertension	468 (76,2%)
Dyslipidemia	453 (76,8%)
Previous angioplasty	174 (28,7%)
Prior CABG	67 (11,1%)
Active smoking	96 (15,7%)
Initial clinical presentation	
Stable angina	363 (60,4%)
Unstable angina	151 (25,1%)
NSTEMI	41 (6,8%)
STEMI	24 (4,0%)
Recent myocardial infarction	22 (3,7%)

ECC = endogenous creatinine clearance; **CABG** = coronary artery bypass grafting; **NSTEMI** = Non-ST segment elevation myocardial infarction; **STEMI** = ST segment elevation myocardial infarction.

The mean average age was 63.7 years, the male gender was predominant (63%), with one-third of the subjects exhibited loss of renal function or diabetes, more than two-thirds had hypertension and dyslipidemia, and slightly more than one-half were smokers. Stable angina was the most common clinical presentation.

Regarding the angiographic characteristics, we observed that most of the lesions were located in the left anterior descending artery 348 (56.4%). The majority of the lesions (96.6%), were either type B or type C lesions (Table 2).

Table 2 Qualitative characteristics of the target vessels and lesions.

Patients	611
Target vessel	
Left main coronary artery	13 (1,8%)
Anterior descending artery	394 (56,4%)
Circumflex artery	128 (18,0%)
Right coronary artery	177 (23,8%)
Target lesions	
Treated lesions	712
Lesions per patient	1,17
Type of lesion*	
Type A	3 (0,4%)
Type B1	22 (3,6%)
Type B2	355 (49,8%)
Type C	332 (46,6%)

Classification according to the American Heart Association and the American College of Cardiology (AHA / ACC) guidelines.

The reference diameter of the treated vessel was 2.87mm (\pm 0.46), with a minimal luminal diameter of 0.92 mm (\pm 0.51) before the procedure and extension of 15.75 (\pm 8.37). In total, 748 drug eluting stents and 83 bare metal stents were used. and angiographic success was observed in 98.2% of the cases. Additional angiographic characteristics are presented in Table 3.

Table 3 Quantitative coronary angiography and procedure data

Pre-TIMI flow grade 3	n (%)
0	38 (6,20)
1	14 (2,40)
2	30 (4,90)
3	529 (86,50)
	Média (DP)
Reference diameter (mm)	2,87 (0,46)
Minimal luminal diameter before the procedure (mm)	0,92 (0,51)
Lesion length (mm)	15,75 (8,37)
Maximum pressure of the DES implant (ATM)	14,88 (2,75)
Minimal luminal diameter in the stent (mm)	2,82 (0,48)
Minimal luminal diameter in the segment (mm)	2,41 (0,61)
Average number of stents / patient	1,3
Type of drug-eluting stent	n (%)
Costar	25 (3,34)
Cypher	255 (34,2)
Endeavor	118 (15,7)
Infinium	9 (1,20)
Janus	6 (0,80)
Supralimus	44 (5,80)
Taxus	291 (38,09)
Angiographic success	600 (98,20)
Post-TIMI flow grade 3	n (%)
0	1 (0,16)
1	2 (0,32)
2	5 (0,81)
3	603 (98,7)
Use of IIb / IIIa inhibitor	24 (3,90%)
Pre-dilation of the lesion	397 (65,0%)

The data represent the absolute numbers and percentages or the means and standard deviations.

The event free Kaplan Meyer curves are shown in figure 1. At an average follow up of 84 months (± 12), an 8.7% total mortality was observed. Only 4.3% of the patients experienced a new nonfatal MI. Only 8% of the patients required a new revascularization of the target lesion; 5.4% of the procedures were percutaneous, and 2.6% were performed via bypass surgery. The incidence of defined or probable DES thrombosis was 2.1%. Target vessel revascularization

and target lesion revascularization were 12,4% and 8,0% respectively. These data are presented in table 4.

Most cases of thrombosis occurred within the first year of follow-up (69.2%).

Table 4 Clinical outcomes at the end of the follow-up

	<i>n (%)</i>
Global mortality	53 (8,7)
Nonfatal AMI	26 (4,3)
TVR	76 (12,4)
TLR	49 (8,0)
CABG	16 (2,6)
PTCA	33 (5,4)
Thrombosis	13 (2,1)

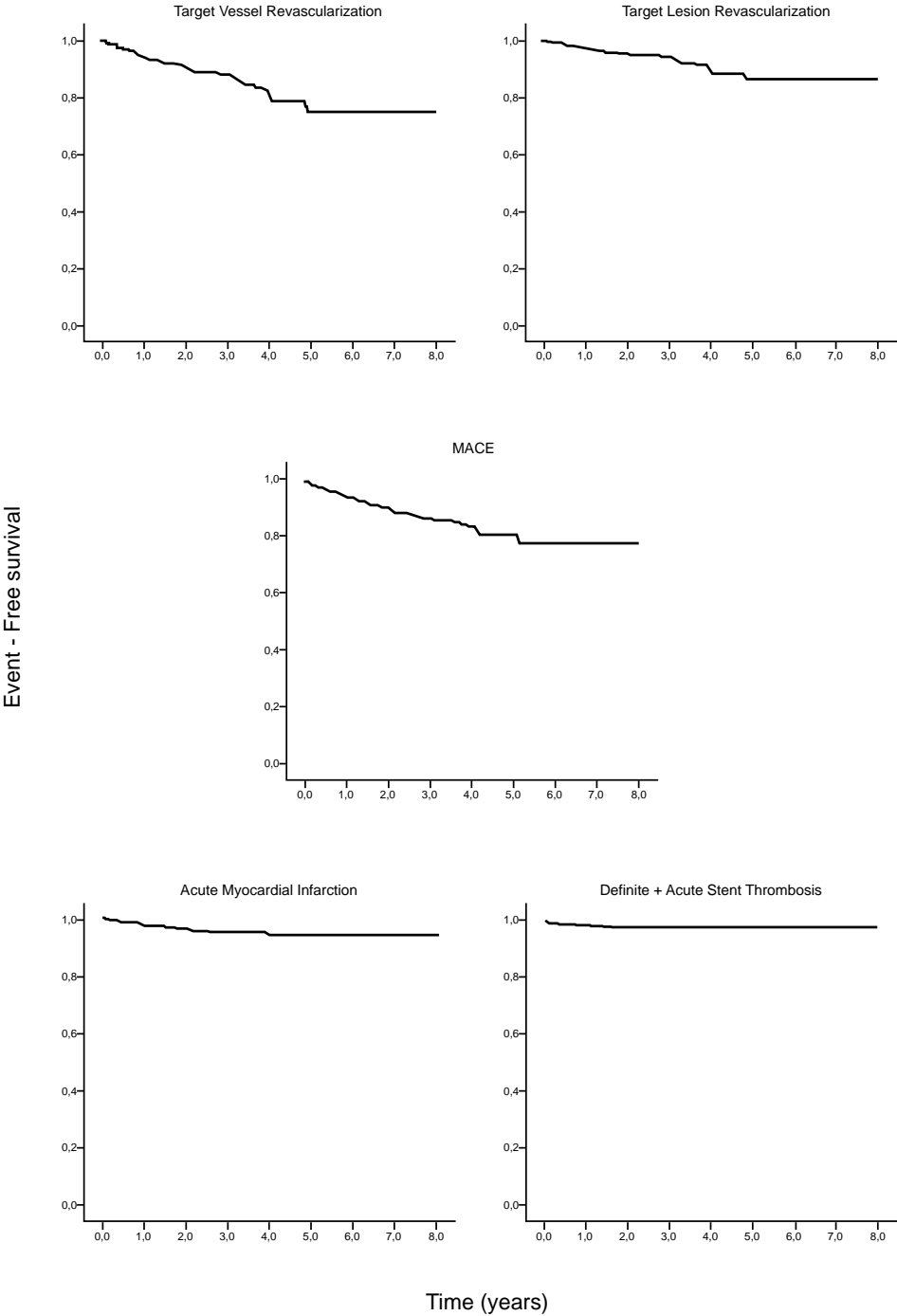
AMI= acute myocardial infarction; TVR= target vessel revascularization; TLR= target lesion revascularization; CABG= coronary artery bypass grafting; PTCA = percutaneous transluminal coronary angioplasty.

The medical therapy used in the final clinical follow-up is listed in Table 5. At the end of follow-up, most of the patients were at use of aspirin (ASA) and statins, and less than 1/4 of the patients were at use of clopidogrel.

Table 5 Medication in use at the end of the follow-up

ASA	424 (69,6%)
Clopidogrel	147 (24,4%)
ASA + Clopidogrel	138 (22,5%)
Statin	420 (71,6%)
Beta-blocker	292 (48,6%)
ACE inhibitor	200 (33,2%)
AT2 receptor antagonists	94 (15,6%)
Nitrate	102 (16,9%)

Figure 1: Kaplan-Meier curves for the outcomes



Multivariate analysis revealed that an age above 60 years and a previous myocardial infarction were correlated with the mortality outcome. For the TLR outcome, an age greater than 60 years and the presence of calcium in the lesion were correlated with this outcome. For the event myocardial infarction, presence of calcium was positively associated with this outcome. For the thrombosis outcome, $ECC < 60 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$ was the only associated predictor. For MACE, the predictor previous myocardial infarction showed a positive correlation.

For all outcomes, $ECC < 60 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$ showed a significant positive correlation. These results are presented in Table 6.

Table 6 Multivariate analysis

	<i>HR (IC 95%)</i>	<i>p</i>
Mortality*		
Age > 60 years	3,33 (1,01 - 10,97)	0,048
Previous infarction	5,9 (1,91 - 18,19)	0,002
ECC < 60 ml/min/1.73 m2	6,96 (2,7 - 17,95)	<0,001
TLR		
Age > 60 years	0,48 (0,25 - 0,90)	0,022
ECC < 60 ml/min/1.73 m2	2,73 (1,18 - 6,33)	0,019
Presence of calcium in the lesion	2,88 (1,23 - 6,72)	0,015
Infarction		
ECC < 60 ml/min/1.73 m2	2,91 (0,96 - 8,83)	0,06
Presence of calcium in the lesion	4,43 (1,69 - 11,63)	0,003
Thrombosis**		
ECC < 60 ml/min/1.73 m2	3,33 (0,88 - 12,63)	0,077
ECAM***		
Previous infarction	113,74 (48,14 - 268,75)	<0,001
ECC < 60 ml/min/1.73 m2	2,75 (1,23 - 6,16)	0,014

ECC = endogenous creatinine clearance; TLR = target lesion revascularization; MACE = major cardiac adverse effects.

The comparative sub-analysis between the 3 most frequent used DES revealed that the Taxus© device trended towards a positive association with the requirement for TVR in 16.8% of the cases ($p = 0.053$) as compared with the Cypher and Endeavor stents, 9.5% and 10.2%, respectively. This difference was not confirmed when TLR was evaluated, as shown in Table 7. The occurrence of MACE, thrombosis (defined + probable), and infarction was not significantly different among the three stents.

Table 7 Difference between the stents regarding outcomes

<i>n</i>	Cypher 255	Endeavor 118	Taxus 291	p value
Mortality	11(4,3)	2 (1,7)	10 (3,4)	0,47
TVR	19 (9,5)	9 (10,2)	39 (16,8)	0,05*
TLR	14 (7,0)	7 (8,0)	22 (9,5)	0,63
Infarction	24(12,0)	12 (13,6)	41 (17,7)	0,24
Thrombosis	3 (1,5)	1 (1,1)	7(3,0)	0,42
MACE	21(8,20)	9 (7,6)	27(9,2)	0,88

TVR= target vessel revascularization; TLR= target lesion revascularization; MACE= major adverse cardiac events.

Discussion

The results verified the EFISFAR registry in demonstrating that the routine use of DES is effective in the long term and that the results of randomized trials can be replicated in clinical practice, despite the inclusion of patients with a wide variety of clinical and angiographic characteristics of high risk and complexity.

In the present study, the low incidence of events such as new revascularization and stent thrombosis are similar to recent data that have demonstrated reduced occurrence of these events with DES in the long term. The mortality rate observed during the 8 years of follow-up is similar to that demonstrated in most randomized trials with up to 6 years of follow-up (9-11).

The long-term follow-up of patients is a key differentiator of this registry. The first report of the efficacy and safety of DES in unselected consecutive patients with complex disease came from the RESEARCH Registry, which demonstrated that use of the Cypher® stent is associated with significantly lower rates of major adverse cardiac events and TVR compared with conventional stents during 6 months of follow-up (12).

The occurrence of outcomes after 1 year of follow-up was reported in studies performed with medium-term follow-ups, thereby demonstrating the incidence of events after this period, which necessitates monitoring for longer periods (13-17).

The reduced incidence of new revascularizations that was determined in the present investigation also corroborates the data observed in several clinical studies, in which a reduced requirement for new revascularization of the target lesion was observed, especially after 1 year (9, 18, 19). Therefore, the hypothesis that DES would just delay the phenomenon of restenosis was rejected.

Regarding the safety profile of DES, the incidence of thrombosis was low in our study. The low use of clopidogrel by the end of the follow-up period is expected in patients undergoing antiplatelet therapy, for whom dual antiplatelet therapy is recommended for 12 months after angioplasty with DES. However,

the optimum duration of antiplatelet therapy remains to be defined (20-22).

The duration of dual antiplatelet therapy is a point of debate when discussing the risk of thrombosis. A higher incidence of thrombosis with DES has been demonstrated when dual antiplatelet therapy is suspended within the first 6 months after angioplasty (21); however, the impact of long-term use of dual antiplatelet therapy is debatable. The incidence of thrombosis was low in our study, despite the low use of antiplatelet drugs at the end of the follow-up, whereas the highest rate of thrombosis was observed within the first year after the index angioplasty.

Studies comparing the incidence of thrombosis between DES and conventional stents have generated conflicting data. Due to the low incidence of stent thrombosis (0.5 to 1% per year), clinical trials have not included stent thrombosis as a primary outcome. In a meta-analysis (23, 24), the stent thrombosis incidence was found to be similar for both DES and conventional stents during the first year. After 1 year, the risk of thrombosis with DES appears to be higher (24). In another study, no difference in stent thrombosis between DES and a conventional stent was observed during a 15-month follow-up (25). In a third meta-analysis of trials restricted to primary angioplasty, the stent thrombosis observed was similar at 1 year of follow-up (9, 10, 26).

Clinical trial data differ from observational studies in the frequency of clinical outcomes of conventional stents and DES. Although clinical trials have demonstrated similar mortality and MI rates for DES and conventional stents, observational (real-world) studies indicate a reduction in mortality, favoring the DES (20, 23). Recent studies indicate a significant reduction in the occurrence

of stent thrombosis in second-generation DES versus conventional stents. (9, 27).

Compared with uncoated stents, the DES definitely improves the patients' quality of life due to reduced restenosis and a lower requirement for new admissions, diagnostic investigations, and revascularizations, which may counteract the possible negative effects of the safety profile that is eventually present in the first-generation DES (28)

The effect of different generations of DES on clinical outcomes must also be considered. Few comparisons have been made between the Cypher®, Taxus®, and Endeavor® stents. One of these studies demonstrated that the Endeavor® stent is not inferior to the Cypher® stent and is superior to the Taxus® stent when the mortality from all causes, the MI, and the TVR were evaluated for 12 months (29).

In our registry, the incidence of thrombosis, MI, or TLR was similar between the groups. We observed a significant difference in the incidence of TVR between the groups, and the higher incidence was observed in the Taxus® group.

Comparisons between the Cypher® and Taxus® stents indicate a lower occurrence of thrombosis and TLR with the Cypher® stent (30). Another study comparing the Endeavor® and Taxus® stents with a follow-up period beyond 1 year has revealed a lower incidence of stent thrombosis with the Endeavor® stent (31). Although these studies suggest a higher incidence of thrombosis with the Taxus® stent compared with other first-generation stents, the results are variable and inconclusive for stent thrombosis as the primary outcome (20). Recent studies comparing the second-generation stent Xience V® versus

Taxus© have demonstrated a lower incidence of thrombosis with Xience V© (9, 20, 27), despite equal patient adherence to the dual antiplatelet therapy during the first year of follow-up. A recent meta-analysis that included only clinical trials revealed a lower incidence of thrombosis with the Xience V© DES compared with the Taxus© stent (27). Thus, differences in thrombosis rates between the DES types might exist; however, the magnitude of this difference is difficult to measure.

Studies of this nature have limitations, such as the positive impact of the new generation DES that were not evaluated in the present study and that possibly yield lower rates of revascularization events, MI, thrombosis, and mortality (20). Furthermore, the number of patients might not have been sufficient to provide greater statistical power for an analysis between the stents.

Nonetheless, the data from the present study revealed an adequate safety profile and efficacy of DES during a long-term monitoring period through a "real world" approach that included a significant proportion of patients at high cardiovascular risk, thereby validating the use of these stents for routine treatment of patients with coronary artery disease.

References

1. Daemen J, Serruys PW. Drug-eluting stent update 2007: part II: Unsettled issues. *Circulation*. 2007 Aug 21;116(8):961-8. PubMed PMID: 17709651. Epub 2007/08/22. eng.
2. Holmes DR, Jr., Kereiakes DJ, Laskey WK, Colombo A, Ellis SG, Henry TD, et al. Thrombosis and drug-eluting stents: an objective appraisal. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007 Jul 10;50(2):109-18. PubMed PMID: 17616294. Epub 2007/07/10. eng.
3. Jensen LO, Maeng M, Kaltoft A, Thayssen P, Hansen HH, Bottcher M, et al. Stent thrombosis, myocardial infarction, and death after drug-eluting and bare-metal stent coronary interventions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007 Jul 31;50(5):463-70. PubMed PMID: 17662400. Epub 2007/07/31. eng.
4. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007 Sep 15;370(9591):937-48. PubMed PMID: 17869634. Epub 2007/09/18. eng.
5. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006 Dec 19;48(12):2584-91. PubMed PMID: 17174201. Epub 2006/12/19. eng.

6. Osorio Gomes V, Blaya P, Lasevitch R, Oliveira D, Hickmann P, Smidt L, et al. Impact of chronic kidney disease on the efficacy of drug-eluting stents: long-term follow-up study. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2011 May;96(5):346-51. PubMed PMID: 21503391.

7. Laskey WK, Yancy CW, Maisel WH. Thrombosis in coronary drug-eluting stents: report from the meeting of the Circulatory System Medical Devices Advisory Panel of the Food and Drug Administration Center for Devices and Radiologic Health, December 7-8, 2006. *Circulation*. 2007 May 1;115(17):2352-7. PubMed PMID: 17470710.

8. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB, 3rd, Loop FD, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation*. 1988 Aug;78(2):486-502. PubMed PMID: 2969312.

9. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. Jun 12;125(23):2873-91. PubMed PMID: 22586281. Epub 2012/05/16. eng.

10. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Kirtane AJ, Byrne RA, et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *BMJ*.345:e5170. PubMed PMID: 22885395. Pubmed Central PMCID: 3415955. Epub 2012/08/14. eng.

11. Vogt A, Schoelmerich A, Pollner F, Schlitt M, Raaz U, Maegdefessel L, et al. Comparison of outcome in 1809 patients treated with drug-eluting stents or bare-metal stents in a real-world setting. *Vascular health and risk*

management.7:693-9. PubMed PMID: 22174579. Pubmed Central PMCID: 3237098. Epub 2011/12/17. eng.

12.Lemos PA, Hoye A, Goedhart D, Arampatzis CA, Saia F, van der Giessen WJ, et al. Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *Circulation*. 2004 Mar 23;109(11):1366-70. PubMed PMID: 14993127.

13.Marroquin OC, Selzer F, Mulukutla SR, Williams DO, Vlachos HA, Wilensky RL, et al. A comparison of bare-metal and drug-eluting stents for off-label indications. *The New England journal of medicine*. 2008 Jan 24;358(4):342-52. PubMed PMID: 18216354. Pubmed Central PMCID: 2761092. Epub 2008/01/25. eng.

14.Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *The New England journal of medicine*. 2002 Jun 6;346(23):1773-80. PubMed PMID: 12050336.

15.Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A, et al. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation*. 2005 Nov 22;112(21):3306-13. PubMed PMID: 16286586.

16.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: the journal of the American Medical Association*. 2005 Sep 14;294(10):1215-23. PubMed PMID: 16160130.

17.Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *The New England journal of medicine*. 2007 Mar 8;356(10):998-1008. PubMed PMID: 17296824.

18.Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, Kuck KH, Ormiston J, Baldus S, et al. Long-term follow-up of the randomised controlled trial to evaluate the safety and efficacy of the zotarolimus-eluting driver coronary stent in de novo native coronary artery lesions: five year outcomes in the ENDEAVOR II study. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. Nov;6(5):562-7. PubMed PMID: 21044908. Epub 2010/11/04. eng.

19.Venkitachalam L, Lei Y, Stolker JM, Mahoney EM, Amin AP, Lindsey JB, et al. Clinical and economic outcomes of liberal versus selective drug-eluting stent use: insights from temporal analysis of the multicenter Evaluation of Drug Eluting Stents and Ischemic Events (EVENT) registry. *Circulation*. Aug 30;124(9):1028-37. PubMed PMID: 21844081. Epub 2011/08/17. eng.

20.Holmes DR, Jr., Kereiakes DJ, Garg S, Serruys PW, Dehmer GJ, Ellis SG, et al. Stent thrombosis. *Journal of the American College of Cardiology*. Oct 19;56(17):1357-65. PubMed PMID: 20946992. Epub 2010/10/16. eng.

21.Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation*. Jan 24;125(3):505-13. PubMed PMID: 22179532. Epub 2011/12/20. eng.

22.Stefanini GG, Holmes DR, Jr. Drug-eluting coronary-artery stents. *The New England journal of medicine*. 2013 Jan 17;368(3):254-65. PubMed PMID: 23323902.

23.Ko DT, Chiu M, Guo H, Austin PC, Goeree R, Cohen E, et al. Safety and effectiveness of drug-eluting and bare-metal stents for patients with off- and on-

label indications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 May 12;53(19):1773-82. PubMed PMID: 19422984. Epub 2009/05/09. eng.

24.Roukoz H, Bavry AA, Sarkees ML, Mood GR, Kumbhani DJ, Rabbat MG, et al. Comprehensive meta-analysis on drug-eluting stents versus bare-metal stents during extended follow-up. *The American journal of medicine*. 2009 Jun;122(6):581 e1-10. PubMed PMID: 19486720. Epub 2009/06/03. eng.

25.Fuchs AT, Kuehnl A, Pelisek J, Rolland PH, Mekkaoui C, Netz H, et al. Meta-analysis shows similar risk of thrombosis after drug-eluting stent, bare-metal stent, or angioplasty. *Endothelium: journal of endothelial cell research*. 2008 Jan-Feb;15(1):93-100. PubMed PMID: 18568949.

26.Brodie B, Pokharel Y, Fleishman N, Bensimhon A, Kissling G, Hansen C, et al. Very late stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention with bare-metal and drug-eluting stents for ST-segment elevation myocardial infarction: a 15-year single-center experience. *JACC Cardiovascular interventions*. Jan;4(1):30-8. PubMed PMID: 21251626. Pubmed Central PMCID: 3104676. Epub 2011/01/22. eng.

27.Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet*. Apr 14;379(9824):1393-402. PubMed PMID: 22445239. Epub 2012/03/27. eng.

28.Jaffery Z, Prasad A, Lee JH, White CJ. Drug-eluting coronary stents - focus on improved patient outcomes. *Patient related outcome measures*. 2011 Jul;2:161-74. PubMed PMID: 22915977. Pubmed Central PMCID: 3417932.

29.Park DW, Kim YH, Yun SC, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, et al. Comparison of zotarolimus-eluting stents with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization: the ZEST (comparison of the efficacy and safety of zotarolimus-eluting stent with sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stent for

coronary lesions) randomized trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010 Oct 5;56(15):1187-95. PubMed PMID: 20883925.

30.Schomig A, Dibra A, Windecker S, Mehilli J, Suarez de Lezo J, Kaiser C, et al. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007 Oct 2;50(14):1373-80. PubMed PMID: 17903638.

31.Leon MB, Nikolsky E, Cutlip DE, Mauri L, Liberman H, Wilson H, et al. Improved late clinical safety with zotarolimus-eluting stents compared with paclitaxel-eluting stents in patients with de novo coronary lesions: 3-year follow-up from the ENDEAVOR IV (Randomized Comparison of Zotarolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease) trial. *JACC Cardiovascular interventions*. 2010 Oct;3(10):1043-50. PubMed PMID: 20965463.

Considerações Finais

Com o advento dos stents farmacológicos no início da década passada foi demonstrada significativa redução de eventos clínicos maiores, na maioria das vezes, às custas da redução da necessidade de nova revascularização quando comparado aos stents convencionais.

Embora as evidências iniciais sugerissem maior ocorrência de trombose de stent e infarto com os stents farmacológicos, dados subsequentes não confirmaram tal hipótese, especialmente quando levados em consideração resultados de registros clínicos que demonstraram o uso deste dispositivo na prática clínica diária.

Evidências de acompanhamento a longo prazo após o implante dos stents farmacológicos na prática clínica diária são infreqüentes, mas demonstram fortemente o perfil de segurança e eficácia destes dispositivos em populações que incluem pacientes de alto risco cardiovascular.

O presente estudo confirma o perfil de segurança e eficácia dos stents farmacológicos num acompanhamento de longo prazo, com baixa incidência de eventos clínicos ao longo de 8 anos de acompanhamento.

Assim, fica evidente que o uso dos stents farmacológicos é uma tecnologia que tem o seu uso consolidado.

Espera-se que constante aperfeiçoamento dos stents farmacológicos traduza-se em redução ainda maior de eventos clínicos e potencialize seu uso nos pacientes com doença arterial coronariana.

Anexo 1

FICHA DE COLETA DE DADOS

Identificação

Hospital: () São Lucas () Mãe de Deus

Paciente:		DN: / /
Sexo: () F () M	Registro:	Prontuário:

End:	Nº:	Compl:
Cidade:	UF:	CEP:
Telefone 1: ()	Telefone 2: ()	Telefone 3: ()

Sistema Hospitalar

1) Exame laboratorial:

Creatinina: mg/dl	Data: / /	(mais próximo da data do ACTP)
-------------------	-----------	--------------------------------

Dados Prontuário

Data Internação: / /

1) Apresentação Clínica:

() Angina estável
() Angina instável:
() SCASSST (SEM elevação enzimática) () IAMSSST (COM elevação enzimática) () IAM Supra () IAM recente (1 – 7d)

2) Ausência de Complicações Intra-hospitalar:

() Sim	() Não
---------	---------

() Morte
() Infarto
() Reangioplastia de urgência
() Cirurgia de urgência
() AVC
() Outras complicações

3) História prévia ao implante do Stent:

() ACTP	() CRM	() Nenhum
----------	---------	------------

Dados Laudo / Prontuário / CD Cine

FE: % (Ventriculografia normal / preservada – considerar 69%)									
() Angio	() Eco	() Radiocardio	Data: / /						
DAC (>50%):	() TCE	() DA	() CX	() CD	() Dg	() Mg	() DP	() VP	() Dgls

Follow-Up

	Data Contato: / / 2007
Informante:	Parentesco:

1) História Clínica:

HAS: () Sim () Não	Dislipidemia: () Sim () Não
DM: () Sim () Não	HF+ DAC (1º grau): () Sim () Não
Insulino-dependente: () Sim () Não	<i>Mulher < 55 anos Homem < 50 anos</i>
Hipoglicemiante oral: () Sim () Não	Tabagismo: () Ativo () Ex-tab () Nunca fumou
	Díalise: () Sim () Não

2) Medicações em uso:

() AAS	() Nitrato	() Bloq AT2
() Clopidogrel	() Diurético	() B-Bloq
() Ticlopidina	() IECA	() Insulina
() Estatina	() Bloq Ca	() Hipoglicemiante Oral
() Outros _____		

Usou: () Clopidogrel (<i>Plavix / Iscover</i>) () Ticlopidina (<i>Plaketar / Ticlid / Ticlobal</i>)
Interrompeu uso: () Sim () Não Data: / /
Interrompeu uso de AAS (<i>Aspirina</i>): () Sim () Não Data: / /

3) Desfechos:

FOLLOW-UP		AUDITORIA	
Morte: () Sim () Não	Data: / /	() Certidão óbito	
Local:		Cartório registro:	
		Cidade:	UF:
		() Registro hospitalar	
		Local:	
		() Contato médico assistente	
		Morte cardíaca: () Sim () Não	Data morte: / /
IAM 1: () Sim () Não	Data: / /	() Registro hospitalar	
Local:		Local:	
<i>(Internação por dor torácica?)</i>		() Contato médico assistente	
		Confirma IAM: () Sim: () IAMSSST () IAMST () Não	
		Data: / /	Vaso alvo: () Sim () Não () Incerto
IAM 2: () Sim () Não	Data: / /	() Registro hospitalar	
Local:		Local:	
		() Contato médico assistente	
		Confirma IAM: () Sim: () IAMSSST () IAMST () Não	
		Data: / /	Vaso alvo: () Sim () Não () Incerto
IAM 3: () Sim () Não	Data: / /	() Registro hospitalar	
Local:		Local:	
		() Contato médico assistente	
		Confirma IAM: () Sim: () IAMSSST () IAMST () Não	
		Data: / /	Vaso alvo: () Sim () Não () Incerto

Revascularização Perc. 1: () Sim () Não		() Registro hospitalar	
Data: / /		Local:	
Local:		() Contato médico assistente	
		Confirma Revascularização Perc.: () Sim () Não	
		Data RP: / /	
		Vaso: ()TCE ()DA ()CX ()CD ()Dg ()Mg ()DP ()VP ()Dgls	
		Vaso alvo: () Sim () Não	Lesão alvo: () Sim () Não
		Lesão nova: () Sim () Não	Reestenose: () Sim () Não
Revascularização Perc. 2: () Sim () Não		() Registro hospitalar	
Data: / /		Local:	
Local:		() Contato médico assistente	
		Confirma Revascularização Perc.: () Sim () Não	
		Data RP: / /	
		Vaso: ()TCE ()DA ()CX ()CD ()Dg ()Mg ()DP ()VP ()Dgls	
		Vaso alvo: () Sim () Não	Lesão alvo: () Sim () Não
		Lesão nova: () Sim () Não	Reestenose: () Sim () Não
Revascularização Perc. 3: () Sim () Não		() Registro hospitalar	
Data: / /		Local:	
Local:		() Contato médico assistente	
		Confirma Revascularização Perc.: () Sim () Não	
		Data RP: / /	
		Vaso: ()TCE ()DA ()CX ()CD ()Dg ()Mg ()DP ()VP ()Dgls	
		Vaso alvo: () Sim () Não	Lesão alvo: () Sim () Não
		Lesão nova: () Sim () Não	Reestenose: () Sim () Não
CRM 1: () Sim () Não	Data: / /	() Registro hospitalar <i>(avaliar 'lesão alvo' por laudo e/ou filme)</i>	
Local:		Local:	
		() Contato médico assistente	
		Confirma CRM: () Sim () Não	Data CRM: / /
		Vaso alvo: () Sim () Não	Lesão alvo: () Sim () Não
		PS: ()DA ()CX ()Mg ()CD ()Dg ()DP ()VP	PM:()DA
CRM 2: () Sim () Não	Data: / /	() Registro hospitalar <i>(avaliar 'lesão alvo' por laudo e/ou filme)</i>	
Local:		Local:	
		() Contato médico assistente	
		Confirma CRM: () Sim () Não	Data CRM: / /
		Vaso alvo: () Sim () Não	Lesão alvo: () Sim () Não
		PS: ()DA ()CX ()Mg ()CD ()Dg ()DP ()VP	PM:()DA

Trombose do Stent (ARC)		Data: / /
() Não		
() Definida <i>Síndrome coronariana aguda + visualização do trombo por angio ou necropsia.</i>		
() Provável a) <i>Morte inexplicada em 30 dias.</i> b) <i>IAM do vaso alvo (sem trombose e sem oclusão de outra lesão alvo).</i>		
() Possível <i>Qualquer morte não explicada após 30 dias.</i>		

Intervenção*(CD + laudo + ficha de intervenção)***1) Lesão 1**

Filme:	Data ACTP: / /
---------------	-----------------------

Localização (CASS):

Tipo de Lesão:

Superfície	0. lisa	1. irregular	
Morfologia	0. concêntrica	1. excêntrica	
Tortuosidade	0. leve	1. moderada	2. severa
Ângulo	0. 45°	1. 45 – 90°	2. > 90°
Cálcio	0. leve	1. moderado / severo	
Trombo	0. ausente	1. presente	
Bifurcação	0. ausente	1. protegida	2. não-protégida
Óstio	0. não	1. sim	
Extensão	0. < 10mm	1. 10 – 20mm	2. > 20mm
Oclusão total	0. não	1. < 3 meses	2. > 3 meses

Tipo de Lesão:

<input type="checkbox"/> A: todos 0	
<input type="checkbox"/> B1: 1 n°1	<input type="checkbox"/> B2: ≥2 n°1
<input type="checkbox"/> C: 1 n°2	

<input type="checkbox"/> Lesão nova	<input type="checkbox"/> Lesão reestenótica
Óstio: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Oclusão crônica: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
QCA: <input type="checkbox"/> Auto <input type="checkbox"/> Paquímetro	
Cateter: <input type="checkbox"/> 5F <input type="checkbox"/> 6F <input type="checkbox"/> 7F	Calibração do cateter:

Diâmetro de referência proximal:
Diâmetro de referência distal:
Diâmetro Luminal Mínimo:
Extensão:

Procedimento**1) Stent Farmacológico 1**

Vaso / CASS	Marca	Diâmetro	Extensão	Pressão Máx.

Cateter: () 5F () 6F () 7F		Calibração do cateter:			
DLM intra-stent:		Diâmetro de Ref.:			
DLM no segmento:		Diâmetro Luminal Máximo:			
Stent direto: () Sim () Não					
Pré-dilatação: () Sim () Não					
Pós-dilatação: () Sim () Não		Balão:	Diâmetro:	Extensão:	Pressão Máx: ATM
Stents sobrepostos: () Sim () Não					
Bifurcação: () Sim () Não		Medina:	RPP () 0 () 1	RPD () 0 () 1	RL () 0 () 1
Tratamento da Bifurcação:					
Ramo Principal:	() stent	() DES	() BMS		
	() balão				
	() nada				
Ramo Lateral:	() stent	() DES	() BMS		
	() balão				
	() nada				

TIMI Inicial:	TIMI Final:
---------------	-------------

Heparina:	UI
Bloq IIb/IIIa: () Sim () Não	() Reopro () Tirofiban

Sucesso Angiográfico (<i>Estenose residual <20% e fluxo TIMI 3</i>): () Sim () Não

2) Intervenção Múltipla 1

Vaso / CASS	Balão	Stent (<i>Bare Metal</i>)	Stent - Diâmetro	Stent - Extensão

Anexo 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

EFICÁCIA E SEGURANÇA DO EMPREGO DE STENTS FARMACOLÓGICOS NO MUNDO REAL: REGISTRO EFISESFAR

O Sr.(a) realizou uma angioplastia e colocou um stent farmacológico, que é uma molinha que libera uma medicação na sua artéria com a finalidade de prevenir um novo entupimento. Estamos convidando o Sr (a) para participar de uma pesquisa que tem por objetivo fazer o acompanhamento de pacientes que colocaram essa molinha, o stent farmacológico, para avaliar a segurança e eficácia da mesma. Você não será submetido a nenhum exame ou medicamentos adicionais que não sejam os que o seu médico assistente indicou ou pretende indicar para o seu tratamento. O objetivo deste termo é solicitar sua permissão para utilizarmos as informações a respeito deste atendimento, suas condições clínicas e dados, como por exemplo, idade, estado civil, doenças prévias e dados da sua angioplastia. Você terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais ou finais desta pesquisa. Seu único desconforto é que pedimos a autorização para contatá-lo por telefone em 1, 6 e 12 meses após a sua angioplastia para saber detalhes de sua saúde.

Não haverá despesa para o Sr.(a), em qualquer fase desta pesquisa. Também não haverá compensações financeiras relacionadas à sua participação.

Sua participação na pesquisa não trará nenhum risco a sua saúde e nem ao seu tratamento na Instituição.

Foi dada a liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isso me traga prejuízo.

A informação será utilizada somente para fins de pesquisa.

A minha assinatura neste Consentimento Livre e Esclarecido dará autorização ao coordenador do estudo, ao Comitê de Ética do hospital de utilizarem os dados obtidos quando se fizer necessário, incluindo a divulgação dos mesmos, sempre preservando minha privacidade.

O voluntário que assina este documento declara ter recebido uma explicação clara e completa sobre a pesquisa acima mencionada a que se submete de livre e espontânea vontade. Posso contatar com a Dr. Paulo Caramori e equipe relacionada para esclarecimento de qualquer dúvida através do telefone de contato 0xx51 33203494 ou 0xx51 99820766. Posso contatar também o Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul situado na Avenida Ipiranga, 6690, 3º andar, sala 314, Bairro Jd. Botânico, 90610-000, Porto Alegre, RS, telefone 0xx51 33203345 ou no GPPG, 2º andar do HCPA.

Assino o presente documento, em duas vias de igual teor, ficando uma em minha posse.

_____/_____/_____
Nome do paciente Data

_____/_____/_____
Assinatura do paciente Data

_____/_____/_____
Nome do (a) médico (a) que explicou o consentimento Data

_____/_____/_____
Assinatura do (a) médico (a) que explicou o consentimento Data