

## STENTS FARMACOLÓGICOS E STENTS METÁLICOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

### Resumo

Nas últimas décadas, tem sido observado no Brasil um aumento significativo do número de pacientes com doenças do aparelho circulatório. Dados do Sistema Nacional de Mortalidade (SIM) apontam as doenças do aparelho circulatório como causa de mortalidade em cerca de 32% dos registros. A doença arterial coronariana (DAC) é resultante do estreitamento ou oclusão das artérias coronarianas por aterosclerose, podendo causar vários tipos de manifestações clínicas.

Dentre as opções terapêuticas disponíveis atualmente para o tratamento dessa patologia, os *stents* têm assumido papel de destaque, com utilização crescente pelos sistemas de saúde de vários países. Entretanto, este é um procedimento oneroso, especialmente pelo custo do próprio *stent*. Estão disponíveis no mercado dois tipos principais de *stents*: *stents* metálicos (SMS) e *stents* com revestimento farmacológico (SF). Este boletim tem como objetivo avaliar os aspectos relacionados à eficácia, segurança, efetividade e relação de custo-efetividade comparativa entre esses dois tipos de *stents*.

Os resultados das meta-análises avaliadas neste boletim mostraram não haver diferença significativa na mortalidade, em nenhum dos períodos analisados, entre os pacientes que receberam SF e SMS. Apenas duas meta-análises avaliaram o desfecho infarto agudo do miocárdio de forma isolada e mostraram que, de forma geral, não há diferença significativa entre os dois tipos de *stents*. Houve diferença em apenas um estudo, no período de 30 dias a 1 ano, favorecendo o uso de *stent* revestido por paclitaxel. Com relação à trombose, os resultados das meta-análises foram conflitantes, mas a maioria delas mostrou favorecimento ao uso de SMS. A taxa de revascularização foi menor entre os pacientes que fizeram uso de SF em associação com terapia antiplaquetária.

Os dados dos estudos que avaliaram a efetividade dos *stents*, denominados registros, mostram que as taxas absolutas de restenose e de reintervenção, após a implantação de SMS, são muito mais baixas que as taxas de restenose e

de reintervenção relatadas nas meta-análises que avaliaram a eficácia de ambos os *stents*. As evidências dos registros indicam que a implantação de SF não se justifica em pacientes de risco baixo e intermediário de restenose. A maioria dos registros, que incluíram pacientes de riscos diversos e com lesões de padrões anatômicos desde os mais simples até os mais complexos, também não mostrou diferença significativa na taxa de mortalidade ou de incidência de IAM entre os SF e SMS.

Os estudos que avaliaram a relação de custo-efetividade de SF em comparação ao SMS concluíram que o uso generalizado de SF pode não ser custo-efetivo. A maioria dos estudos analisados sugere que o uso do SF pode ser custo-efetivo apenas em subgrupos de pacientes considerados de alto risco. O estudo realizado sob a perspectiva brasileira concluiu que as relações de custo-efetividade do SF podem ser positivas para convênios e particulares, especialmente no grupo de pacientes de alto risco e nos pacientes com elevado custo no manejo da restenose.

### Situação Clínica

#### A DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA (DAC)

A Doença Arterial Coronariana (DAC) é resultante do estreitamento ou da oclusão das artérias coronarianas por aterosclerose, uma doença que afeta o revestimento endotelial das grandes e médias artérias<sup>1</sup>. A obstrução arterial na DAC é em 90% dos casos causada pela formação de placa ateromatosa<sup>2</sup>, lesão espessada da parede arterial constituída por um núcleo lipídico coberto por uma capa fibrótica<sup>3</sup>. As placas ateromatosas podem avançar silenciosamente durante anos, retardando o aparecimento das manifestações clínicas da DAC. Nos casos em que uma placa ateromatosa produz uma redução muito grave do lume da artéria coronariana (estenose), de > 50% do diâmetro (ou > 75% da área transversal do lume), a redução do fluxo sanguíneo pode causar desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio (isquemia miocárdica) em situações de esforço ou alterações emocionais<sup>4</sup>. As placas ateromatosas também

podem complicar com rotura, fissura, formação de trombo e oclusão abrupta da artéria coronariana, originando as Síndromes Coronarianas Agudas<sup>5</sup>.

## **Formas de Apresentação da DAC**

A DAC pode evoluir como um processo assintomático, insidioso, durante anos e até mesmo décadas. Eventualmente, a doença vem a se manifestar clinicamente de diversas formas. Na DAC crônica, a angina do peito se constitui na principal forma de apresentação da doença. Entretanto, a DAC crônica também pode se manifestar, na ausência de angina, por isquemia silenciosa e cardiomiopatia isquêmica<sup>1,2,6</sup>.

Por outro lado, apesar de seu longo processo de desenvolvimento, a DAC pode acarretar complicações graves, ou mesmo fatais, no curso de minutos. Estas Síndromes Coronarianas Agudas (SCA) compreendem uma variedade de estados isquêmicos que englobam a angina instável, o infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST e o infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST<sup>1, 2, 6</sup>.

## **DAC Crônica – Angina (do Peito) Estável**

A angina do peito é uma síndrome clínica caracterizada pela presença de dor ou desconforto no tórax, epigástrico, mandíbula, ombro, dorso ou membros superiores, tipicamente desencadeada ou agravada por atividade física ou estresse emocional e atenuada pelo repouso ou com o uso de nitroglicerina e outros nitratos<sup>7</sup>. Esta síndrome é causada por episódios transitórios de isquemia miocárdica devido ao desequilíbrio entre a demanda e a oferta de oxigênio ao miocárdio, determinada, esta última, primariamente pelo fluxo sanguíneo coronariano. A diminuição progressiva do lume e do fluxo sanguíneo coronariano que caracteriza a DAC pode levar a sintomas de angina em situações de aumento da demanda de oxigênio, como durante o exercício, caracterizando a *angina estável*<sup>8</sup>.

A probabilidade do diagnóstico de angina aumenta com o achado de fatores de risco para DAC na história do paciente com dor torácica. Os mais relevantes são: idade, sexo, tabagismo, aumento dos níveis séricos de colesterol, em especial a fração de lipoproteínas de baixa-densidade (LDL-colesterol) e triglicérides, diminuição dos níveis séricos de lipoproteínas de alta-densidade (HDL-colesterol), diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, história familiar de DAC precoce (< 55 anos para homens e < 65 anos para mulheres) e antecedentes pessoais de DAC ou doença cérebro-vascular<sup>7,9</sup>.

## **Síndromes Coronarianas Agudas (SCA)**

Os episódios de dor torácica ou dor epigástrica intensa, aguda, de origem não-traumática, com componentes típicos

de isquemia miocárdica, de duração superior a 30 minutos, que podem estar associados à sudorese, náusea, vômito e dispnéia, configuram um diagnóstico de síndrome coronariana aguda. No atendimento de emergência a esses pacientes, a realização de um eletrocardiograma é essencial para a distinção entre os pacientes com ou sem elevação do segmento ST. Uma elevação persistente do segmento ST (> 20 min.) geralmente reflete uma oclusão aguda total de uma artéria coronariana previamente comprometida por aterosclerose. Posteriormente, quando os marcadores bioquímicos de necrose miocárdica se elevam no sangue, o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (IAM) com supradesnível do segmento ST pode ser estabelecido nestes pacientes<sup>10,11,12</sup>.

Os portadores de elevação do segmento ST devem ser imediatamente submetidos à terapia de reperfusão miocárdica (tratamento fibrinolítico; angioplastia coronariana primária – ACP, em situações especiais). Entre os fatores decisivos na escolha da estratégia de reperfusão miocárdica, se incluem: (1) tempo decorrido desde o início dos sintomas (tratamento fibrinolítico preferido quando decorreram ≤ 3 h do início dos sintomas e se prevê um retardo de mais de 90 min. entre a admissão hospitalar e o procedimento invasivo); (2) risco de morte por IAM (pacientes com risco alto de morte por IAM – disfunção ventricular esquerda ou choque cardiogênico, se beneficiam mais com ACP); (3) risco de sangramento (a ACP está indicada para pacientes com risco aumentado de sangramento, especialmente hemorragia intracraniana); (4) tempo necessário para a transferência a um centro de cardiologia intervencionista com equipe treinada e experiente<sup>13</sup>.

A mortalidade intra-hospitalar do IAM, ao redor de 30% antes de 1960, declinou para aproximadamente 15% com o advento das unidades coronarianas. Posteriormente, a introdução dos fibrinolíticos e dos beta-bloqueadores, o uso disseminado do ácido acetilsalicílico e o desenvolvimento da angioplastia coronariana primária, contribuíram para a redução da mortalidade nos primeiros 30 dias após o infarto para até cerca de 6%-8%<sup>14,15</sup>.

## **Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio Sem Supradesnível do Segmento ST**

A angina instável é caracterizada como aquela que ocorre por períodos prolongados (10-20 min.) após mínimos esforços físicos ou mesmo em repouso, ou se manifesta por piora súbita dos sintomas anginosos, que se tornam mais frequentes, mais prolongados ou passam a ser desencadeados por atividades físicas comuns, ou se apresenta como uma angina grave, de começo recente (nas últimas 4-6 semanas)<sup>16,17</sup>.

O IAM sem supradesnível do segmento ST e a angina instável são entidades clínicas relacionadas, porém com

diferentes graus de intensidade da isquemia miocárdica. No IAM sem supradesnível do segmento ST, a isquemia é suficientemente grave para produzir lesão miocárdica, com a consequente liberação para a corrente sanguínea dos marcadores bioquímicos de necrose miocárdica<sup>10, 12, 16</sup>. Caso não seja demonstrada a elevação dos níveis sanguíneos dos marcadores bioquímicos, será estabelecido o diagnóstico de angina instável no paciente com dor torácica aguda prolongada sem elevação persistente do segmento ST. Além disso, no IAM sem supradesnível do segmento ST podem ser observadas alterações persistentes no ECG (ínfradesnível do segmento ST; inversão da onda T), enquanto na angina instável estas alterações podem estar ausentes ou serem transitórias<sup>10, 12</sup>.

## Epidemiologia da Doença Arterial Coronariana

Dados da Organização Panamericana da Saúde (OPAS) mostram que na América Latina e Caribe as Doenças Crônicas Não-Transmissíveis (DCNT) são a causa principal de mortalidade e incapacidade prematura em muitos países<sup>18</sup>. Segundo dados da OMS, atualmente 80% do ônus causados pelas doenças cardiovasculares, com destaque para a doença coronariana, ocorrem em países em desenvolvimento.

No Brasil, nas últimas décadas a mortalidade por doenças infecciosas e parasitárias caiu de 46%, em 1930 para 5,3% em 2005, enquanto as mortes por doenças e agravos não-transmissíveis chegaram em 2005 a representar dois terços da totalidade das causas conhecidas. Dentre elas, as doenças do aparelho circulatório passaram de 10%, na década de 1930, para cerca de 32% em 2005; as neoplasias passaram de 2% para 16,7%, no mesmo período; e as causas externas representaram, em 2005, cerca de 14,5%<sup>19</sup>.

Dados obtidos junto ao Sistema Nacional de Mortalidade (SIM/MS), no período de 2000 a 2006, mostraram que as doenças do aparelho circulatório representaram, em média, 31,6% do total de mortes no Brasil<sup>20</sup>. Com relação aos beneficiários da Saúde Suplementar, em 2004, estas doenças representaram 31,8 % das mortes neste segmento populacional<sup>21</sup>.

Analisando as doenças do aparelho circulatório, no período de 2002 a 2006, no Brasil, as doenças isquêmicas do coração representaram, em média, 30,2% das mortes, e dentre estas, o infarto agudo do miocárdio representou, em média, 75% das mortes. Em relação ao total de mortes no Brasil, no período de 2002 a 2006, em média, as doenças isquêmicas do coração contribuíram com 9,5%<sup>20</sup>.

De acordo com os dados da Central Nacional de Intervenções Cardiovasculares (CENIC) da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista, entre os

anos de 2000 e 2005, foram reportados 154.406 procedimentos para tratamento de doença arterial coronariana. Os *stents* farmacológicos (SF) foram utilizados em 10.426 intervenções coronarianas percutâneas (ICP), representando cerca de 7% do total de próteses implantadas nesse período. De 2000 até 2005, a utilização dos SF cresceu significativamente, sendo que no biênio 2004-2005, aproximadamente 14% das ICP incluíram o implante de um SF<sup>22</sup>.

## Tecnologias Disponíveis para o Tratamento da DAC

### STENT METÁLICO OU CONVENCIONAL

Os *stents* de metal simples (SMS) ou *stents* convencionais são endopróteses vasculares, desenvolvidas com o objetivo de reduzir uma retração imediata da parede do vaso e, principalmente, diminuir a frequência de dissecação e o consequente número de eventos de oclusão aguda das artérias coronarianas submetidas à ACTP (angioplastia coronariana transluminal percutânea)<sup>23</sup>.

Os *stents* metálicos possuem diferentes formatos, comprimentos e geometria, e podem ser confeccionados com diversos tipos de materiais. O comportamento biomecânico e o desenho do *stent* são fatores importantes para o seu bom funcionamento.

Os SMS podem ser classificados de acordo com algumas características estruturais, que podem influenciar a sua biocompatibilidade e eficácia. Dentre as principais variáveis estão o mecanismo de implante (autoexpansível, expansível por balão e com expansão térmica), composição metálica (aço inoxidável, ligas a base de cobalto, tântalo, nitinol, revestimento inerte, revestimento ativo ou biodegradável), desenho estrutural (folhas, fios ou tubular), forma de acabamento (cortado a *laser*, corte com jato d'água), configuração geométrica/*design* (estrutura em malha, helicoidal, anel, *multi-design*) e outras características, como adição de material radiopaco para visualização do *stent* durante e após a sua implantação, e outros revestimentos<sup>24,58</sup>.

Os SMS possuem as mais variadas estruturas e tipos de materiais em sua construção, sendo considerados, portanto, dispositivos complexos, com os quais devem ser feitos inúmeros estudos e testes até se chegar a um modelo final a ser registrado. No Brasil, estão registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) cerca de 108 *stents* metálicos.

O SMS ideal deve possuir as seguintes características: alta opacidade para melhor visualização, o que facilita o implante; elevada força radial para resistir ao remodelamento elástico; mínima variação de formato depois de implantado; sistema de implante simples e de fácil

manuseio; flexibilidade longitudinal para cruzar vasos tortuosos e bifurcação aórtica; elasticidade radial para resistir à compressão externa sem deformação permanente; pequeno perfil com grande expansão para passar por pequenos introdutores e estenoses críticas; mínimo encurtamento após liberação; fácil resgate para o caso de falha na implantação; monitorável, resistente à trombose e à corrosão; sua expansão deve ocorrer com segurança; compatibilidade hidrodinâmica; mínima indução de hiperplasia íntima; pequena área de contato; boa durabilidade; e baixo preço<sup>24,58</sup>.

Com relação à sua geometria, os *stents* podem ser classificados em cinco categorias: espiral, helicoidal, anéis individuais, anéis sequenciais (que podem ser de células abertas ou células fechadas) e estruturas em malha, que incluem uma variedade de desenhos construídos com um ou mais tipos de malhas. A geometria influi principalmente no local de implantação do *stent*. *Stents* em formato espiral, por exemplo, normalmente são utilizados em pontos de flexão, tais como em lesões localizadas na artéria poplítea. Os *stents* em formato de anéis sequenciais são a maioria entre os disponíveis comercialmente.

Vale ressaltar que apesar dos SMS terem demonstrado, desde o início de sua utilização, uma redução das taxas de restenose quando comparados a ACTP (Angioplastia Coronariana Transluminal Percutânea) apenas com balão, as taxas de restenose na ACTP com *stents* de metal simples (SMS) se mantiveram até o início deste século em valores de até 25% (nos casos mais complexos)<sup>80</sup>.

## STENT FARMACOLÓGICO

Nos últimos anos, os *stents* eluídos ou revestidos com medicamentos (comumente denominados *stents* farmacológicos – SF) foram desenvolvidos na tentativa de diminuir os números de restenose que ainda persistiam mesmo após a inovação tecnológica dos SMS. Devido a resultados de redução significativa das taxas de restenose angiográfica nos pacientes que usaram SF, o uso destas endopróteses se difundiu significativamente e sugeriu um conceito de superioridade, ampliada a praticamente todas as situações de ACTP. O uso dos SF se difundiu de tal forma que chegou a representar cerca de 80% das ACTP nos Estados Unidos e também na maioria dos países europeus<sup>25</sup>.

A restenose, que se inicia imediatamente após o procedimento percutâneo e se prolonga pelos meses a seguir, é causada pela hiperplasia em resposta ao trauma causado na parede da artéria durante a angioplastia. Há uma correlação importante entre a diminuição da inflamação no sítio em que se encontra o *stent* e o desenvolvimento de uma hiperplasia. Logo, ao inibir a divisão celular e, consequen-

temente, o processo inflamatório, poder-se-ia prevenir a restenose ocorrida com o uso de *stents*. O tratamento que utiliza fármacos para inibir o processo inflamatório produz graves efeitos colaterais. Logo, foram desenvolvidos os *stents* farmacológicos (SF) para tentar impedir esse problema, por meio da liberação do fármaco diretamente no sítio de localização do *stent*<sup>26</sup>.

O SF consiste em um *stent* metálico convencional, coberto por polímero associado a um fármaco com propriedades que inibem o processo inflamatório e a hiperplasia e, conseqüentemente, os episódios de restenose. Esse fármaco é liberado no local de implantação do *stent* por dias até um ano após a sua implantação, a fim de reduzir o crescimento epitelial que ocorre localmente em resposta à angioplastia<sup>57</sup>. Normalmente, o fármaco atinge a concentração terapêutica somente no local de sua liberação, de forma que, sistemicamente, a concentração do fármaco é usualmente pequena<sup>26</sup>.

Os *stents* farmacológicos comercializados no Brasil possuem diferentes fármacos. Neste Boletim serão analisados os *stents* farmacológicos que possuem sirolimo (SES) e paclitaxel (PES) em sua composição. A escolha desses dois tipos se deve ao fato de que foram os primeiros SF registrados no Brasil, e sobre os quais há mais evidências científicas disponíveis. Os primeiros *stents* à base de sirolimo (Cypher) e de paclitaxel (Taxus Express) receberam aprovação da Anvisa em 2003.

No Brasil, existem cerca de 16 *stents* farmacológicos com registro válido atualmente. Desses, existem quatro à base de paclitaxel e três à base de sirolimo (rapamicina). Os outros fármacos utilizados são: biolimo, zotarolimo, tracrolimo e everolimo.

### *Stent farmacológico de sirolimo*

O sirolimo (rapamicina) é uma lactona macrocíclica natural, que é um potente agente anti-inflamatório e imunossupressor. É usado clinicamente para prevenir a rejeição decorrente de transplantes renais. Sua ação se dá pelo bloqueio da proliferação estimulada pela citocina e da migração dos linfócitos T. No contexto da restenose, o sirolimo tem o papel de agente anti-inflamatório e de inibidor da proliferação tecidual<sup>26</sup>.

A Anvisa o aprovou uso do Cypher em pacientes com doença isquêmica sintomática devido a lesões de novo discretas e com recidiva de estenose dentro do *stent* (comprimento 30mm) das artérias coronárias nativas, com um diâmetro de vaso de referência de 2,25mm a 5,0mm.

## Stent farmacológico de paclitaxel

O paclitaxel é um agente antineoplásico que interrompe a dinâmica microtubular de vários tipos de células, incluindo as que participam do processo inflamatório, as endoteliais, as de musculatura lisa e as plaquetas. No contexto da restenose, o paclitaxel é um agente antiproliferação<sup>26</sup>.

O Taxus Express foi o primeiro *stent* farmacológico a base de paclitaxel registrado no Brasil e nos EUA. A Anvisa o aprovou para uso em procedimentos que restabelecem o diâmetro do lúmen arterial e previnem a restenose. O comprimento da lesão a ser tratada deve ser inferior ao tamanho do *stent*, com um diâmetro de referência do vaso a ser tratado entre 2,25 a 5,00mm. O Taxus Liberte, também à base de paclitaxel, foi aprovado pela Anvisa em 2005 para tratamento de lesões reestenóticas e “de novo”, ou oclusões totais em pacientes com doença arterial coronariana – angina; isquemia silenciosa; infarto agudo do miocárdio – para melhorar o diâmetro do lúmen e para reduzir restenose dentro do *stent* e nas bordas do *stent* em artérias coronárias nativas. Também é indicado para o tratamento de fechamento abrupto ou sob risco dessa situação em pacientes com terapia intervencionista mal sucedida. Os diâmetros do vaso de referência devem ser de 2,25 a 5,00mm.

É importante observar que a escolha do melhor *stent* a ser utilizado em cada caso depende da anatomia arterial e da morfologia da lesão. Devido à grande variedade de *stents* disponíveis, deve ser feita uma avaliação acurada das necessidades do paciente antes da escolha do *stent* a ser implantado<sup>24</sup>.

## Opções Terapêuticas

Nesse boletim serão abordadas as opções terapêuticas para indivíduos nos quais a doença arterial coronariana (DAC) crônica já tenha se manifestado, especialmente como angina estável.

Os objetivos principais do tratamento da DAC crônica incluem primeiro aumentar a sobrevida e prevenir o infarto agudo do miocárdio (IAM), bem como aliviar ou abolir os sintomas, principalmente a angina, propiciando melhor qualidade de vida aos pacientes<sup>7,27</sup>.

## TRATAMENTO CLÍNICO

O tratamento clínico é uma alternativa viável às estratégias invasivas para a maioria dos pacientes com angina estável, reservando-se estas últimas (cirurgia de revascularização do miocárdio e angioplastia coronariana) para pacientes de alto risco ou cujos sintomas são refratários às intervenções farmacológicas<sup>12</sup>. A evolução do tratamento farmacológico, especialmente com a revelação de fortes evidências de eficácia do ácido acetilsali-

cílico, dos beta-bloqueadores (fármacos que interferem com a atividade simpática e conseqüentemente, reduzem o trabalho cardíaco e controlam a hipertensão arterial) e das estatinas (medicamentos que diminuem os níveis de colesterol sanguíneo) na redução da mortalidade e prevenção do IAM, possibilitou uma sensível melhora no acompanhamento de pacientes com DAC<sup>12,28</sup>. Além disso, a terapia antiplaquetária, principalmente com ácido acetilsalicílico, possibilita não somente reduzir as complicações no território coronariano, mas também nos demais territórios vasculares e, dessa forma, diminuir significativamente a incidência de morte por causas vasculares e de acidente vascular cerebral não-fatal<sup>29</sup>.

Vale ressaltar que a otimização do tratamento clínico inclui não somente a intervenção farmacológica, mas também o controle agressivo dos fatores de risco modificáveis da DAC através de mudanças dos hábitos de vida. As estratégias não-farmacológicas incluem: cessação de fumar; estabelecimento de uma dieta que consiga um equilíbrio energético e um peso normal; limitação da ingesta energética procedente das gorduras, com a substituição das gorduras saturadas pelas insaturadas e eliminação dos ácidos graxos *trans*; aumento do consumo de frutas e verduras, bem como de legumes, cereais integrais e frutos secos; limitação do consumo de açúcares simples e sal; realização de atividade física<sup>30,31,32</sup>.

A utilização de fármacos embasada por evidências sólidas advindas dos ensaios clínicos randomizados, somada ao controle dos fatores de risco cardiovascular, aumentaram sobremaneira a efetividade do tratamento clínico otimizado, permitindo estabelecer critérios mais estritos de indicação das intervenções invasivas, retardando a necessidade de sua aplicação em pacientes com DAC estável<sup>33,34,35</sup>.

Um ensaio clínico randomizado com mais de 2.000 pacientes – *Clinical Outcomes Utilization Revascularization and Aggressive Drug Evaluation - COURAGE*<sup>33</sup>, no qual foi comparado o tratamento clínico otimizado associado ou não à angioplastia coronariana (AC), no manejo inicial de pacientes com DAC estável, mostrou que a adição da AC não diminuiu a taxa cumulativa de morte por todas as causas e infarto do miocárdio não-fatal, em um tempo médio de seguimento de 4,6 anos (19% no grupo submetido à AC e 18,5% no grupo tratado apenas clinicamente; razão de risco = 1,05; IC 95% 0,87 – 1,27; p = 0,62). Esses achados confirmam um estudo prospectivo anterior<sup>34</sup>, no qual 693 pacientes com DAC estável submetidos a manejo clínico otimizado e seguidos por um tempo médio de 4,6 anos apresentaram uma taxa cumulativa de morte por todas as causas e infarto do miocárdio não-fatal de 15%. Há, portanto, fortes evidências que indicam que o tratamento clínico otimizado de pacientes com DAC crônica estável pode retardar com segurança a necessidade de intervenções invasivas. Dessa forma, parece razoável iniciar o manejo

da maioria desses pacientes com o tratamento clínico otimizado, reservando-se as estratégias invasivas para aqueles refratários a esta forma de tratamento<sup>36</sup>.

Estudo realizado nos EUA sugere, entretanto, que um número considerável de pacientes ambulatoriais com DAC naquele país não recebe de maneira adequada medicamentos com eficácia comprovada<sup>37</sup>. Essa situação parece também ocorrer no Brasil, mesmo em pacientes acompanhados em ambulatório de cardiologia<sup>35, 38</sup>.

## CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA (CRVM)

A Cirurgia de Revascularização Miocárdica (CRVM), comumente chamada de “ponte de safena” e “*by-pass*”, é um tipo de cirurgia cardíaca que implanta enxertos (condutos) venosos e arteriais, do próprio paciente, que visa transpor a obstrução instalada na artéria coronariana<sup>39</sup>.

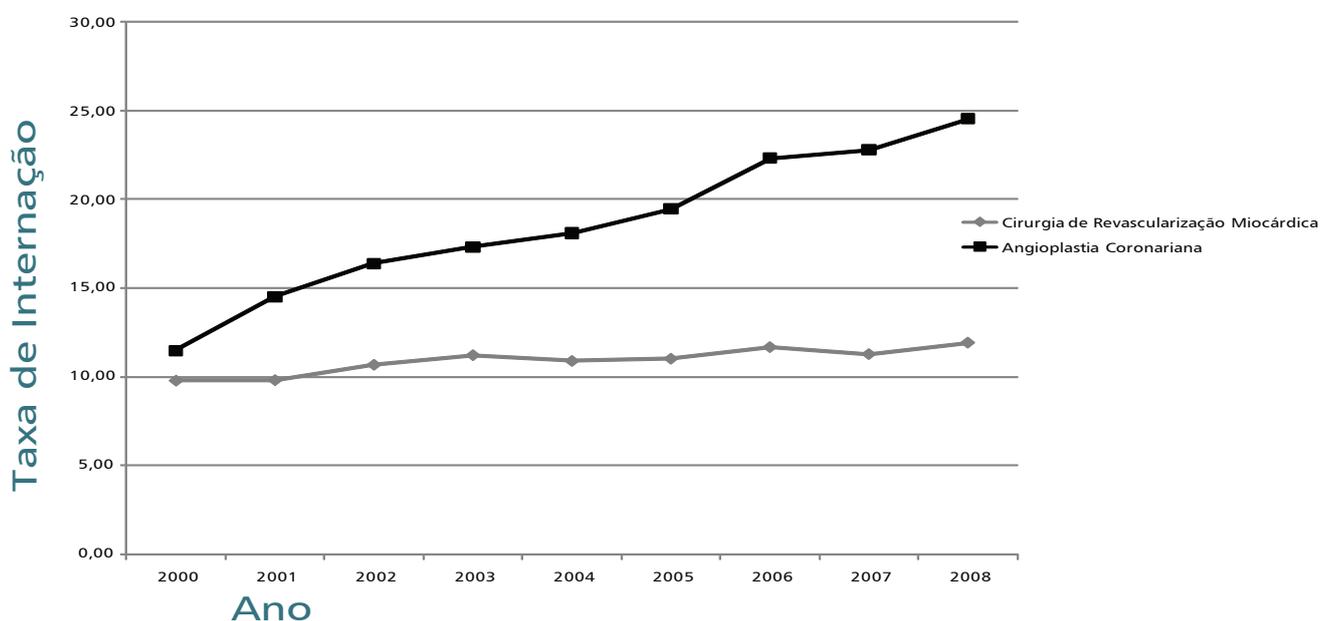
Uma consulta aos registros do Sistema de Informações Hospitalares do SUS – SIH/SUS revela que a CRVM é uma das mais frequentes cirurgias cardíacas realizadas no Brasil, tendo ocorrido, no período de 2000-2008, cerca de 178.000 internações (média de aproximadamente 20.000 internações/ano) no SUS para realização deste procedimento cirúrgico<sup>40</sup>. A taxa de internação para CRVM no SUS apresenta uma tendência à estabilização em torno de 11 por 100 mil habitantes no mesmo período, em razão de uma clara substituição de procedimentos para o tratamento da DAC, com aumento significativo da angioplastia coronariana, como está sendo verificado em diversos países do mundo (Figura 1).

A consideração das indicações para tratamento cirúrgico da DAC crônica estável requer o exame da efetividade da CRVM contemporânea por comparação com a terapia medicamentosa otimizada ou a angioplastia coronariana para a redução da isquemia miocárdica e alívio dos sintomas de angina, bem como, principalmente, para o aumento da sobrevida e a redução da incidência de infarto (melhora do prognóstico). A melhora do prognóstico de pacientes com DAC crônica estável submetidos à CRVM deve-se a um aumento da sobrevida, já que não há evidências de redução da incidência de infarto<sup>17</sup>.

Uma metanálise de sete ensaios clínicos controlados randomizados conduzidos nas décadas de 1970 e 1980, totalizando cerca de 2.700 pacientes, comparou a CRVM com o tratamento clínico<sup>41</sup>. A quantificação do risco de morte em cinco anos e dez anos permitiu mostrar que somente os pacientes com risco moderado ou alto se beneficiaram da CRVM, com redução entre 30% e 50% do risco de morte; os pacientes de baixo risco mostraram uma tendência, não significativa, para um aumento da mortalidade com a CRVM<sup>41</sup>.

Mais recentemente, dois grandes estudos comparativos não-aleatorizados de pacientes do registro da Universidade Duke, Carolina do Norte – EUA, confirmaram que a redução da mortalidade alcançada pela CRVM está restrita a pacientes de alto risco<sup>42, 43</sup>. A análise conjunta dos resultados desses estudos e dos ensaios clínicos incluídos na metanálise de Yusuf *et al*<sup>41</sup> permite estabelecer que a CRVM está associada a um aumento da sobrevida em comparação ao tratamento clínico em pacientes de alto risco<sup>17</sup>.

Figura 1 - Taxas de internação para procedimentos de revascularização miocárdica no SUS no período de 2000 a 2008 (por 100 mil habitantes)



Fonte: DATASUS. Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), 2009

## INTERVENÇÃO CORONARIANA PERCUTÂNEA

Andreas Grüntzig realizou em 1977 a primeira intervenção de revascularização percutânea para restaurar o fluxo nas artérias coronarianas obstruídas, utilizando um cateter contendo um balão inflável na sua extremidade que, atingindo elevada pressão, era capaz de provocar aumento da luz arterial por ruptura mecânica da placa arterial e seu esmagamento contra a parede do vaso<sup>4</sup>. Os primeiros relatos demonstraram que a angioplastia por balão (angioplastia coronariana transluminal percutânea – ACTP) era capaz de reverter as manifestações de isquemia miocárdica<sup>44</sup>. Contudo, a ACTP por balão apresentava uma incidência de 4 a 8% de oclusão aguda, associada à dissecção da parede arterial e à formação de trombo, levando a uma elevada morbidade e mortalidade cardiovascular<sup>45, 46</sup>. Mesmo após uma dilatação bem sucedida, a restenose era observada em 30% a 40% dos pacientes submetidos à ACTP por balão<sup>4</sup>.

Com o objetivo de diminuir a incidência de oclusão aguda e trombose das artérias coronarianas durante ou imediatamente após a ACTP, foram introduzidos os *stents* coronarianos de metal simples (SMS). O uso destas endopróteses rapidamente mostrou-se eficaz em reduzir a frequência destes eventos, sem mostrar outros resultados desfavoráveis. Almeda *et al*<sup>47</sup>, analisando um registro de 3.300 ACTPs consecutivas, realizadas em um centro de referência dos EUA, documentaram uma diminuição da taxa de oclusão aguda, em um período de 6,5 anos (1994 a 2000), associada ao aumento progressivo da implantação de *stents* coronarianos.

Outro benefício que os SMS trouxeram à intervenção coronariana percutânea (ICP) foi a redução das taxas de restenose quando comparados a ACTP apenas com balão. Dois ensaios clínicos publicados em 1994 foram decisivos em incentivar a implantação rotineira de *stents* na ICP.

Serruys *et al*<sup>48</sup>, no estudo multicêntrico BENESTENT, compararam pacientes com DAC estável sintomática, submetidos a angioplastia com implante de SMS, à terapia convencional de ACTP por balão; embora não tivesse sido demonstrada diferença significativa entre os dois tipos de intervenção com relação aos desfechos clínicos primários (morte, doença cerebrovascular e infarto do miocárdio), os autores observaram uma redução da taxa de restenose de 32% para 22% e uma diminuição da necessidade de nova revascularização miocárdica no grupo que recebeu SMS. Estudo semelhante de Fischman *et al*<sup>49</sup> – estudo STRESS, demonstrou uma menor taxa de restenose nos pacientes que receberam SMS quando comparados com o grupo submetido à ACTP por balão (31,6% versus 42,1%; P = 0,046), após seis meses.

Gradualmente, em razão da diminuição das complicações imediatas pós-intervenção (oclusão aguda) e de uma menor necessidade de reintervenção, os *stents* coronarianos passaram a ser implantados rotineiramente na maioria das ICP, tendo contribuído decisivamente para a expansão do uso desta modalidade terapêutica. Os registros do Sistema de Informações Hospitalares do SUS – SIH/SUS mostram que em 2008 ocorreram cerca de 47.000 internações no SUS para realização de angioplastia coronariana, mais que o dobro do número de internações registradas no ano 2000 – aproximadamente 20.000<sup>40</sup>. A internação para angioplastia coronariana no SUS apresenta uma clara tendência à elevação na primeira década deste século, tendo atingido em 2008 a taxa de 25 por 100 mil habitantes (Figura 1), cerca de duas vezes superior à taxa de internação para CRVM – 12 por 100 mil habitantes no mesmo ano.

## Evidências

### METODOLOGIA

Este Boletim se propõe a analisar a eficácia e segurança do uso “*on-label*” (aprovado pelos órgãos reguladores, de forma geral, em pacientes com lesões coronária uniarterial nativa) dos *stents* farmacológicos, à base de sirolimo e de paclitaxel, em comparação ao uso do SMS no tratamento da doença arterial coronariana (DAC). Além disso, será feita análise de dados de efetividade e de estudos de custo-efetividade que tratem sobre esse tema. Os desfechos a serem observados nesses estudos serão: mortalidade, infarto agudo do miocárdio (IAM), taxa de revascularização (TR) e trombose intra-*stent* (IS).

Cabe ressaltar que não faz parte dos objetivos desta avaliação comparar os diferentes tipos de *stents* farmacológicos, de forma que serão comparados os *stents* farmacológicos de sirolimo e de paclitaxel, com os *stents* metálicos convencionais, como um único grupo.

Para avaliar os desfechos de eficácia e segurança, foram pesquisados na base de dados Pubmed meta-análises de estudos que utilizaram comparação direta, por meio das quais é possível analisar os dados agrupados provenientes dos ensaios clínicos randomizados publicados sobre esse assunto. Foram definidos como critérios de exclusão: estudos que tratavam de subgrupos de pacientes, estudos que tratavam do uso “*off-label*” (pacientes de alto risco para efeitos adversos, por características clínicas – pacientes diabéticos ou com insuficiência renal - ou angiográficas - lesões longas, lesões em bifurcações coronarianas, lesões em enxertos venosos, oclusão coronariana crônica) de *stents* e meta-análises de comparação indireta. Foram selecionadas seis meta-análises; os estudos constantes nessas meta-análises e seus respectivos resumos se encontram no **anexo 1**.

Por meio de busca eletrônica foram encontradas cinco meta-análises e, por meio de uma busca manual, seguindo os mesmos critérios utilizados na busca eletrônica, foi encontrada uma meta-análise. A maioria dos estudos selecionados envolvem pacientes portadores de DAC não infartados, que receberam *stent* em uma lesão coronária uniarterial nativa. Essa população se refere àquela para a qual o uso de SF está aprovado por agências sanitárias.

Entretanto, sabe-se que na prática clínica o uso de SF vai muito além de suas indicações aprovadas (“*on-label*”)<sup>25</sup>. Dessa forma, é importante avaliar o uso dos *stents* na prática clínica. Para avaliar evidências de efetividade e segurança, foram pesquisados registros na base Pubmed, independentemente do prognóstico do paciente e do tipo de lesão coronariana, ou seja, pacientes com indicação “*on-label*” e “*off-label*”<sup>†</sup>. Deu-se preferência aos registros financiados por agências governamentais. Foram selecionados três registros por meio de busca eletrônica e três registros por busca manual.

Em relação à avaliação econômica, foram pesquisados no Pubmed estudos que analisam a relação de custo-efetividade entre SF e SMS. Foram excluídos estudos que tiveram desfecho e terapias diferentes daquelas definidas como objeto deste Boletim. Assim, foram selecionados três estudos por meio de busca eletrônica no Pubmed e seis estudos por meio de busca manual.

A busca de evidências foi delimitada para o período de janeiro de 2007 a abril de 2009. Os termos utilizados nas buscas e os estudos selecionados encontram-se no [anexo 2](#).

### CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Apesar do esforço do FDA para coletar informações a respeito do uso a longo prazo dos *stents*, o primeiro relato público sobre dados de segurança, observados a longo prazo, foi feito por clínicos e pela academia. Em março de 2006, foram apresentados os resultados do estudo “Basel *Stent* Kosten Effektivitats Trial – Late Trombotic Events” (BASKET-LATE) que sugeriram que, entre 7 e 18 meses após a implantação do *stent*, taxas de IAM, mortes por causa cardíaca e trombose intra-*stent* angiograficamente documentada foram maiores com uso do *stent* farmacológico que com o metálico. Duas análises adicionais, apresentadas em setembro de 2006, mostraram dados conflitantes.

<sup>†</sup> Uso “*on-label*” dos SF se refere às indicações aprovadas pela agência reguladora norte-americana, FDA, com base nos subgrupos de pacientes altamente selecionados, incluídos nos ensaios clínicos comparativos com os SMS, realizados pela indústria para registro naquela agência. Por sua vez, denomina-se “*off-label*” a extensão pelos cardiologistas intervencionistas do uso dos SF para pacientes, com características clínicas ou da anatomia da lesão coronariana por angiografia, não incluídos nos ensaios clínicos que motivaram a aprovação pela FDA. Deve-se enfatizar que estas denominações (“*on-label*” e “*off-label*”) não indicam necessariamente indicações aprovadas pela Anvisa.

Uma meta-análise dos principais estudos com SF mostrou um aumento na taxa de morte e de IAM em pacientes que usaram *stents* com sirolimo, o que não foi observado com os *stents* a base de paclitaxel. Outra meta-análise de 17 estudos concluiu que a mortalidade total a longo prazo não variou entre SMS e SF. Em resposta, o FDA declarou que “os dados que dispomos no momento não nos permitem caracterizar os mecanismos, riscos e a incidência de trombose devido ao uso de SF”. Em dezembro de 2006, o FDA organizou o painel Circulatory System Devices Advisory Panel Meeting, com a participação de gestores, médicos, membros da academia, da indústria e de pacientes. Dois importantes fatos foram definidos como possíveis causadores da contradição entre os dados: a variação na definição de trombose intra-*stent* e a análise de pacientes com lesões coronárias com características diferentes.

Por meio da melhor evidência científica disponível, a ACC/AHA/SCAI (Academy Research Consortium/American Heart Association/Society of Cardiovascular Angiography and Interventions) atualizaram o Guia Prático de PCI (Intervenção Coronária Percutânea) em 2007, recomendando que a terapia antiplaquetária dupla, à base de ácido acetil salicílico e tienopiridinas (ticoplidina e clopidogrel), após a implantação do SF deveria ser estendida para, no mínimo, 12 meses em pacientes com baixo risco de sangramento. Anteriormente, o uso dessa terapia era recomendada para o mínimo de três meses após a implantação do SF a base de sirolimo ou seis meses em pacientes que usavam o SF a base de paclitaxel. O FDA incorporou essa recomendação nas bulas dos SF.

Outra importante contribuição foi a definição de trombose intra-*stent* da ARC (Academic Research Consortium), elaborada para eliminar a variabilidade entre as definições constantes nos diferentes protocolos adotados pelos estudos, fato que dificultava a comparação de dados de trombose de diferentes estudos.

De acordo com a ARC, a trombose intra-*stent* deve ser classificada em quatro classes, baseada no tempo decorrente entre a ocorrência da trombose e a colocação do *stent*: aguda (ocorrida em 24 horas), subaguda (entre 1 e 30 dias), tardia (entre 31 dias e 1 ano) e muito tardia (mais de 1 ano). Ainda, de acordo com as definições da ARC, a trombose intra-*stent* pode ser classificada em grupos de acordo com a precisão do diagnóstico:

- Trombose intra-*stent* definitiva: confirmação angiográfica do trombo, com ou sem oclusão do vaso, associado a sinais clínicos ou eletrocardiográficos de isquemia aguda ou elevação do nível de creatina quinase duas vezes a mais que o valor considerado normal dentro de 48 horas da angiografia.

- Trombose intra-*stent* provável: quando a morte inexplicável, dentro de 30 dias após o procedimento, ou IAM, a qualquer tempo após a realização do procedimento forem documentados em área perfundida pelo vaso que recebeu o *stent*, na ausência de confirmação de trombose intra-*stent* por angiografia.
- Trombose intra-*stent* possível: morte inexplicável ocorrida em mais de 30 dias após o procedimento.

## DESFECHOS DE EFICÁCIA

O quadro abaixo mostra as meta-análises selecionadas, com os respectivos desfechos observados em cada uma delas:

**Quadro 1 - Meta-análises selecionadas e respectivos desfechos**

Estudo	Número de estudos/ Pacientes	DESFECHOS			
		Revascularização	Infarto Agudo do Miocárdio	Morte	Trombose
Ellis <i>et al</i> , 2007 <sup>51</sup>	4 estudos/3.445 pacientes				X
Mauri <i>et al</i> , 2007 <sup>52</sup>	8 estudos/4.545 pacientes				X
Spaulding <i>et al</i> , 2007 <sup>53</sup>	4 estudos/1.748 pacientes		X	X	X
Kastrati <i>et al</i> , 2007 <sup>54</sup>	14 estudos/4958 pacientes	X <sup>†</sup>	X <sup>‡</sup>	X	X
Stone <i>et al</i> , 2007 <sup>55</sup>	4 estudos/3.445 pacientes	X			X
Stone <i>et al</i> , 2007 <sup>56</sup>	9 estudos/5.261 pacientes	X	X	X <sup>¥</sup>	X

† O desfecho que incluiu a necessidade de revascularização foi um desfecho composto por morte, infarto do miocárdio ou reintervenção.

‡ Desfecho composto por morte ou infarto do miocárdio.

¥ Morte por qualquer causa e por causa cardíaca e não cardíaca; desfecho composto de morte ou infarto do miocárdio; desfecho composto de morte ou infarto de miocárdio; desfecho composto de morte por causa cardíaca ou infarto do miocárdio.

Em relação aos desfechos compostos avaliados nas meta-análises, destaca-se a limitação de sua utilização. Segundo Montori *et al*, para que esses desfechos possam ser utilizados, devem agrupar desfechos com impactos semelhantes. Além disso, o número de eventos referentes a cada desfecho deve ser semelhante, bem como a magnitude do efeito clínico<sup>50</sup>. Dessa forma, como os eventos considerados nos desfechos compostos apresentados, quais sejam morte, IAM e TR, possuem impactos distintos sobre as condições de morbimortalidade dos pacientes, eles não terão grande relevância em nossa análise.

Ressalta-se que a maioria dos pacientes incluídos nos estudos de eficácia, analisados pelas meta-análises apresentadas nesse boletim (características desses pacientes se encontram no [anexo 3](#)), não possuem lesões cardíacas complexas e representam apenas cerca de 25% dos pacientes que recebem *stents* farmacológicos na prática clínica atual<sup>53</sup>. Sabe-se que as indicações aprovadas para os SF incluem o tratamento de lesões discretas em vasos coronários nativos não previamente tratados. Entretanto, mais de 60% do uso não aprovado dos SF ocorre em pacientes em condições complexas – doenças e múltiplos vasos ou pacientes com IAM – ou com lesões complexas – exemplos são pontes de safenas, lesões bifurcadas, oclusões totais crônicas<sup>13</sup>. Dessa forma, é importante destacar que os resultados provenientes dessa meta-análise se aplicam apenas a uma parcela de pacientes que atualmente fazem uso dos SF.

## RESULTADOS DE EFICÁCIA

### Trombose

Foram identificadas seis meta-análises que avaliaram esse desfecho de forma isolada. Dois desses estudos<sup>52,53</sup> utilizam os critérios de trombose intra-*stent* definidos pelo protocolo dos estudos e pela ARC.

É importante ressaltar que, na maioria dos estudos<sup>51,52,54,55,56</sup>, se o paciente foi submetido à revascularização em decorrência de um episódio de restenose, ocorrido durante o estudo, e posteriormente sofreu trombose, esse evento não foi atribuído ao uso de *stent*. Destaca-se que o estudo de Spaulding *et al*<sup>53</sup> foi o único a reportar a inclusão de eventos de trombose ocorridos após a repetição da revascularização.

No estudo de Mauri *et al*<sup>52</sup> não foi encontrada diferença significativa nas taxas de trombose total entre os grupos. Nesse estudo também foram analisadas as taxas de trombose precoce, tardia e muito tardia (segundo definições da ARC). Entretanto, não foram divulgados os valores de “p”, para que se pudesse analisar se a diferença encontrada era significativa. Já em Spaulding *et al*<sup>53</sup>, foi encontrada uma diferença significativa em relação à trombose tardia, que favoreceu os pacientes submetidos ao SES. Os outros quatro estudos<sup>51, 54, 55, 56</sup> apresentaram diferenças significativas que favoreceram o grupo dos pacientes que receberam SMS em relação à trombose muito tardia: no período de seis meses a três anos<sup>51</sup> após o primeiro ano de implantação do *stent*<sup>55,57</sup>, e no período de um a quatro anos após a implantação do *stent*<sup>56</sup>.

Verificam-se resultados contraditórios entre os diferentes estudos aqui apresentados. Na maioria dos estudos, houve maior taxa de trombose entre pacientes que usavam *stent* farmacológico, segundo definição de trombose definida em cada protocolo de estudo. Em relação aos dois estudos que utilizaram a definição de trombose segundo ARC, um deles<sup>52</sup> não mostrou diferença significativa, e o outro<sup>53</sup> demonstrou maior taxa de trombose em pacientes com uso de SMS, em

relação à trombose tardia, e não houve diferença em relação à trombose muito tardia, como encontrado na maioria dos estudos. Como descrito anteriormente, o estudo de Spaulding *et al*<sup>53</sup> foi o único que incluiu dados de pacientes que sofreram intervenção de revascularização durante os estudos. Além disso, incluiu as definições de trombose segundo ARC. Dessa forma, apesar de seus dados serem conflitantes em relação à maioria dos estudos, esses não devem ser desconsiderados.

**Quadro 2 - Meta-análises que avaliaram o desfecho trombose**

Estudo	Resultados/Trombose	Estudo	Resultados/Trombose
Ellis <i>et al</i> <sup>51</sup> , 2007  PES(1.718) X SMS (1.727)  <b>Definição de TS:</b> protocolo dos estudos.	<b>TS cumulativa em três anos:</b> Não houve diferença significativa: 1,28%± 0,31% PES x SMS 0,76%±0,23% Hazard Ratio 1,51(95%IC:0,73 a 3,14) p = 0,26. <b>HR de TS em seis meses:</b> houve diferença significativa: Taxus, 0,59 (95%IC:0,22 a 0,95) X SMS,0,64 (95%IC:0,26 a 1,02). <b>Trombose intra-stent de seis meses a três anos:</b> houve diferença significativa:PES X SMS; HR, 0,19 (95%IC,0,06 a 0,32) x 0,02 (95%IC:0,00 a 0,07) p = 0,049.	Kastrati <i>et al</i> <sup>54</sup> , 2007  SES(2486) X SMS(2472)  <b>Definição de TS:</b> protocolo dos estudos	<b>Risco Total de TS:</b> - Não houve diferença significativa: SES X SMS: 1,09 (95% IC 0,64 a 1,86 p = 0,75). <b>Risco total de TS após o primeiro ano (em um período de quatro anos)</b> - Não houve diferença significativa: 0,6% (95%IC, 0,3 a 1,2) no SES e 0,05% (IC95%, 0,01 a 0,4) no SMS (p = 0,02).
Mauri <i>et al</i> <sup>52</sup> , 2007  PES(1.400)/SES(878) X SMS(2267)  <b>Definição de TS:</b> protocolo dos estudos e definição da ARC.	<b>TS cumulativa (total) segundo protocolo dos estudos:</b> Não houve diferença significativa: 1,2% -SES X0,6% SMS (p = 0,20;95%IC:-0,4 a 1,5), e 1,3% PES X0,8% SMS (p = 0,24;95%IC:-0,3 a 1,4). <b>A incidência total de TS definitiva ou provável segundo ARC:</b> Não houve diferença significativa :1,5% SES X 1,7% SMS (p = 0,70;95%IC:-1,5 a 1,0), e 1,8% PES X 1,4% SMS (p = 0,52;95%IC:-0,7 a 1,4). <b>A incidência total de TS definitiva ou provável segundo ARC de 1 a 4 anos:</b> Não houve diferença significativa :0,9% SES X 0,4% SMS, (p = 0,23); 0,9% PES X 0,6% SMS, (p = 0,93).	Stone <i>et al</i> <sup>56</sup> , 2007  SES(878) x SMS(870) / PES(1755) XSMS(1758)  <b>Definição de TS:</b> protocolo dos estudos	<b>Período de 4 anos:</b> Não houve diferença significativa: -SES X SMS (1,2% e 0,6%, p = 0,20).. -PES X SMS (1,3% e 0,9%, , p = 0,3). <b>Período entre 1 e 4 anos:</b> Houve diferença significativa: - SES X SMS: 0,6% X 0%(p = 0,025). - PES X SMS: 0,7% X 0,2% (p = 0,028).
Spaulding <i>et al</i> <sup>53</sup> , 2007  SES(878) x SMS(870)  <b>Definição de TS:</b> protocolo dos estudos e definição da ARC.	<b>TS segundo protocolo dos estudos:</b> Não houve diferença significativa entre SMS ou SES em relação a TS. <b>Definição de TS segundo ARC:</b> Houve diferença significativa em relação à TS tardia [0,3% SES X 1,3%SMS (p = 0,03)]; Não houve diferença significativa entre os em relação aos outros tipos de TS (aguda, subaguda, muito tardia, definitiva ou em relação à trombose definitiva ou provável).	Stone <i>et al</i> <sup>55</sup> , 2007  PES (1718) x SMS (1728)  <b>Definição de TS:</b> protocolo dos estudos.	<b>TS antes de 1 ano:</b> Não houve diferença significativa: PES (12 episódios) X SMS (12 episódios) (p = 0,99). <b>TS após 1 ano:</b> Não houve diferença significativa: PES (2 episódios) X SMS (8 episódios) (p = 0,06).

TS trombose intra-stent; SF: stents farmacológicos; SES: stent revestido com sirolimo; PES: stent revestido com paclitaxel; SMS: stent de metal simples.

## Mortalidade

Foram identificadas três meta-análises que avaliaram esse desfecho de forma isolada<sup>53,54,56</sup>. Os estudos tiveram diferentes tempos de seguimento, sendo que o maior foi de quatro anos. Não foi encontrada diferença significativa em relação às taxas de mortalidade em nenhum dos períodos analisados entre os pacientes que receberam SF e SMS em nenhum dos estudos.

Spaulding *et al*<sup>53</sup> não encontraram diferenças nos tipos de morte (total, causa cardiovascular ou causa não-cardiovascular) entre os grupos. Entretanto, em uma análise

de subgrupo realizada nesse estudo com 428 pacientes diabéticos, foi observada uma diferença significativa na taxa de sobrevivência, que beneficiou o SMS em relação ao SF (95,6% X 87,8%) e a razão de risco de morte com uso de SES nesses pacientes foi de 2,9 (95%IC: 1,38 a 6,10  $p = 0,008$ ). Entretanto, esse resultado deve ser analisado com ressalvas, pois análises de subgrupo não foram definidas previamente no desenho do estudo.

Stone *et al*<sup>56</sup> e Kastrati *et al*<sup>54</sup> também não encontraram diferenças entre morte por qualquer causa, por causas cardíacas e por causas não-cardíacas em pacientes que usaram SMS e SF.

**Quadro 3 - Meta-análises que avaliaram o desfecho mortalidade**

Estudo	Intervenção/Pacientes	Desfecho	Resultados
Spaulding <i>et al</i> <sup>53</sup> , 2007	SES (878) x SMS (870)	Taxa de sobrevivência em quatro anos. Tipos de morte (total, causa cardiovascular ou causa não-cardiovascular).	SES 94,6% X SMS 94,6%; Razão de risco de morte: 1,24 (95% IC:0,84 a 1,83; $p = 0,28$ ); Não foi encontrada diferença entre os grupos.
Kastrati <i>et al</i> <sup>54</sup> , 2007	SES (2486) X SMS (2472)	Morte total.	Não houve diferença significativa. O uso de SES foi associado com uma razão de risco de morte de 1,03 (IC 95% 0,8 a 1,3; $p = 0,8$ ), quando comparado com SMS.
Stone <i>et al</i> <sup>56</sup> , 2007	SES (878) x SMS (870) PES (1755) X SMS (1758)	Taxas cumulativas de morte por qualquer causa no período de quatro anos. Taxas cumulativas de morte por qualquer causa, por causas cardíacas e não-cardíacas.	SES 6,7% X SMS 5,3%, ( $p = 0,23$ ); PES 6,1% X SMS 6,6%, ( $p = 0,68$ ). Similares em todos os pacientes em quatro anos e durante o período pré-especificado (0-30 dias; > 30 dias a 4 anos; > 30 a 1 ano ou > 1 a 4 anos após o procedimento).

SES: *stent* revestido com sirolimo; PES: *stent* revestido com paclitaxel; SMS: *stent* de metal simples.

## Infarto Agudo do Miocárdio

Foram identificadas duas meta-análises que avaliaram esse desfecho de forma isolada<sup>53,56</sup>. Em relação às taxas de IAM, tendo em vista os diferentes tempos de seguimento reportados nos estudos (o maior seguimento foi de quatro anos), não houve diferença significativa entre os pacientes que receberam SF e SMS de uma forma geral. Diferença significativa foi encontrada apenas no estudo de Stone *et al*<sup>56</sup>, que mostrou benefício em pacientes em uso de PES no período de 30 dias a 1 ano após o recebimento do *stent*.

Além disso, nenhum dos estudos demonstrou diferença entre os IAM Q-Wave e não Q-wave<sup>1</sup>.

Kastrati *et al*<sup>54</sup> avaliaram o desfecho composto IAM ou mortalidade. No total, 241 pacientes em uso de SES ou morreram ou tiveram IAM em comparação com 252 pacientes com SMS; o uso de SES foi associada com uma razão de risco para morte ou IAM de 0,97 (95% IC 0,81 a 1,16,  $p = 0,76$ ), se comparado com uso de SMS. Não houve heterogeneidade entre os estudos para esse desfecho.

<sup>1</sup> IAM Q-wave: Desenvolvimento de nova onda Q patológica em dois ou mais guias contíguos avaliados em eletrocardiograma com o nível de creatina quinase ou creatino quinase MB elevados acima do nível adequado IAM sem onda Q: Elevação no nível de creatina quinase MB em 3 vezes em relação ao valor normal, na ausência de uma nova onda Q patológica

**Quadro 4 - Meta-análises que avaliaram o desfecho infarto agudo do miocárdio**

Estudo	Intervenção/Pacientes	Desfecho	Resultados
Spaulding <i>et al</i> <sup>55</sup> , 2007	SES (878) x SMS (870)	IAM em 4 anos.	Não houve diferença significativa. Em quatro anos, a taxa no grupo SES foi de 6,4% X 6,2% no grupo SMS (p = 0,86).
Stone <i>et al</i> <sup>56</sup> , 2007	SES (878) x SMS (870) / PES (1755) X SMS (1758)	IAM no período de 4 anos. IAM nos períodos 0-30 dias; > 30 dias a 4 anos; > 30 a 1 ano ou > 1 a 4 anos após o procedimento IAM entre 30 dias e 1 ano.	Taxas cumulativas similares entre o grupo de SES e SMS (6,4% X 6,2%, p = 0,86) e no grupo de PES e SMS (7,0% X 6,3%, p = 0,66). As taxas de IAM também foram similares com os SF e SMS. Número significativamente menor de IAM no grupo PES em relação ao SMS (0,8 % X 1,8%, p = 0,01).
Kastrati <i>et al</i> <sup>54</sup> , 2007	SES (2486) X SMS (2472)	Desfecho composto: morte ou IAM.	O uso de SES foi associada com uma razão de risco para morte ou IAM de 0,97 (95% IC 0,81 a 1,16, p = 0,76), se comparado com uso de SMS.

SES: *stent* revestido com sirolimo; PES: *stent* revestido com paclitaxel; SMS: *stent* de metal simples; IAM: infarto agudo do miocárdio.

### Taxa de Revascularização

O procedimento de revascularização foi mensurado por meio da taxa de revascularização da lesão alvo (TLR) e do vaso alvo (TVR). Foram identificadas duas meta-análises que avaliaram esse desfecho de forma isolada<sup>55,56</sup>. Esses dois estudos mostraram de forma significativa uma maior taxa de revascularização em pacientes que usavam SMS em relação aos pacientes que usavam SF.

Kastrati *et al*<sup>54</sup> avaliaram o desfecho composto morte ou IAM ou revascularização. No total, 331 pacientes com SES ou morreram, ou tiveram um IAM ou sofreram revascularização, comparado com 649 pacientes com SMS. O uso de SES foi associado com razão de risco para morte, IAM ou reintervenção de 0,43 (95% IC, 0,34 a 0,54; p < 0,001) quando comparado com o uso de SMS. Entretanto, houve uma elevada heterogeneidade entre os estudos.

**Quadro 5 - Meta-análises que avaliaram o desfecho taxa de revascularização**

Estudo	Intervenção/Pacientes	Desfecho	Resultados
Spaulding <i>et al</i> <sup>55</sup> , 2007	PES (1718) x SMS (1728)	TLR em 3,2 anos.	Ocorreu em 290 pacientes com SMS e em 135 pacientes com PES (16,8% X 7,9%, p < 0,0001)
Stone <i>et al</i> <sup>56</sup> , 2007	SES (878) x SMS (870)/ PES (1755) X SMS (1758)	TLR e TVR em 720 dias.	Resultados para Lesão Alvo: SES: 17,8% e SMS:23,6% - Razão de Risco 0,29 (0,22-0,39) p < 0,001. PES : 10,1% e SMS ; 20% - Razão de Risco 0,46 (0,38-0,55) p < 0,001. Resultados para Vaso Alvo: SES: 12,1% e SMS: 27,5% - Razão de Risco 0,38 (0,30-0,48) p < 0,001. PES: 17,2% e SMS: 24,7% - Razão de Risco 0,62 (0,53-0,73) p < 0,001.
Kastrati <i>et al</i> <sup>54</sup> , 2007	SES (2486) X SMS (2472)	Desfecho Composto: morte ou IAM ou revascularização.	O uso de SES foi associado com razão de risco para morte, IAM ou reintervenção de 0,43 (95% IC, 0,34 a 0,54; p < 0,001) quando comparado com o uso de SMS.

SES: *stent* revestido com sirolimo; PES: *stent* revestido com paclitaxel; SMS: *stent* de metal simples; IAM: infarto agudo do miocárdio; TLR: taxa de revascularização da lesão alvo; TVR: taxa de revascularização e do vaso alvo.

## RESULTADOS DE EFETIVIDADE DOS ESTUDOS OBSERVACIONAIS (REGISTROS)

Apesar do grande entusiasmo dos cardiologistas intervencionistas com relação aos SF, em razão das evidências apresentadas pelos ensaios clínicos de redução da necessidade de nova intervenção coronariana percutânea ICP (vide acima), permanecem incertezas a respeito da efetividade e segurança dos SF no “mundo real”. As incertezas advêm primeiramente do desenho da maioria dos ensaios clínicos, especialmente daqueles subvencionados pela indústria para fins de registro junto à agência reguladora norte-americana – FDA. A maioria desses ensaios clínicos adotou critérios rígidos de inclusão e exclusão que acabou por selecionar uma população com um prognóstico melhor do que aquele encontrado na prática clínica rotineira<sup>4,59</sup>. Os ensaios clínicos foram realizados em centros médicos de referência com grande experiência e volume de ICP e intencionalmente excluíram pacientes com síndromes coronarianas agudas, com características angiográficas da lesão coronariana indicativas de maior complexidade anatômica e pior prognóstico (doença multiarterial, lesões longas, lesões em bifurcações coronarianas), com enxertos venosos (“ponte de safena”) ou com oclusão coronariana crônica. Além disso, o protocolo da maioria dos ensaios clínicos incluiu angiografia obrigatória de seguimento, que inflaciona artificialmente a taxa de revascularização de lesão-alvo (TRLA).

As duas principais vantagens dos estudos publicados com base em registros, em relação aos ensaios clínicos, são o grande tamanho amostral e a característica peculiar de refletir o uso dos SF numa população mista de pacientes com características clínicas e angiográficas diversas. Os registros são geralmente financiados pela indústria, por associações profissionais ou por agências governamentais, sendo a maioria constituída por estudos multicêntricos que abrangem um país ou uma região (EUA, Suécia, Ontário, Canadá, Região Ocidental da Dinamarca). Entretanto, deve ser enfatizado que os resultados dos registros estão sujeitos a viés de seleção. Além disso, por não possuírem protocolos padronizados de inclusão e de tratamento (especialmente quanto ao uso de terapia antiplaquetária dupla e outras intervenções farmacológicas), os resultados dos registros podem evoluir ao longo do tempo por mudanças substanciais nas características dos pacientes incluídos e no protocolo de tratamento disponibilizado.

Conforme mencionado na metodologia deste boletim, foram selecionados seis registros que avaliaram o desempenho dos SF por comparação aos SMS, em populações mistas em relação às características clínicas e angiográficas. Os registros selecionados publicaram resultados para pacientes com indicações *on-label* e *off-label*. A [tabela 1](#), em anexo, apresenta um resumo das características dos registros selecionados e de seus resultados para os desfechos de interesse.

## MORTALIDADE

A maioria dos registros não mostrou diferença significativa na taxa de mortalidade entre os pacientes que receberam SF e aqueles que receberam SMS. O registro sueco – *Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry*, SCAAR, inicialmente relatou, para cerca de 20.000 pacientes seguidos por até três anos – incluindo pacientes que receberam múltiplos *stents* –, um risco de morte maior no grupo com implante de SF do que no grupo com SMS (RR = 1,18; IC 95%, 1,04 a 1,35)<sup>60</sup>. Entretanto, publicação mais recente do mesmo registro<sup>61</sup>, com até cinco anos de seguimento de uma coorte com cerca de 30.000 pacientes que receberam somente um *stent* (SF ou SMS), não mostrou nenhuma diferença significativa na taxa de mortalidade ajustada entre os dois grupos (RR = 0,94; IC 95%, 0,85 a 1,05). Para a coorte total de pacientes (cerca de 50.000), com um ou múltiplos *stents*, os autores também encontraram taxas similares de mortalidade entre os dois grupos (0,96, IC 95%, 0,89 a 1,03).

Alguns registros encontraram, no entanto, uma taxa de mortalidade menor nos pacientes que receberam implante de SF. Nos EUA, Douglas *et al*<sup>62</sup> relataram para uma população de cerca de 220.000 pacientes idosos ( $\geq 65$  anos), beneficiários do seguro-saúde público federal *Medicare*, aos 30 meses de seguimento, um risco de morte ajustado menor nos pacientes que receberam SF do que naqueles que receberam SMS (Razão de Risco [HR]: 0,75, IC 95%: 0,72 a 0,79,  $p = 0.001$ ). Tu *et al*<sup>63</sup>, baseados em uma coorte de 3.751 pares de pacientes balanceados do registro da província canadense de Ontário (CCNO), mostraram que a taxa de mortalidade aos três anos de seguimento foi significativamente maior no grupo SMS que no grupo SF (7,8% x 5,5%,  $p < 0,001$ ). Os autores apontam para uma associação entre estes resultados e a vigência da terapia antiplaquetária dupla com fornecimento de clopidogrel por um ano para maiores de 65 anos, como resultado de política pública local.

Por sua vez, embora a mortalidade ajustada global em dois anos tenha sido similar no grupo que recebeu SMS e nos dois grupos de SF, a mortalidade entre 12 e 24 meses foi maior nos pacientes tratados com SF liberador de paclitaxel (RR 1,46; IC 95%: 1,02 a 2,09) no estudo de Kalsoft *et al*<sup>64</sup> com dados do registro da Região Ocidental da Dinamarca (WDHR), que incluiu 8.847 pacientes que receberam SMS e 3.500 SF (2.202 SF liberador de sirolimus e 1.298 SF liberador de paclitaxel).

Em relação às indicações *off-label*, dois registros, norte americano<sup>65</sup> e sueco, mostraram a inexistência de diferenças significantes nos riscos ajustados de morte de pacientes com implante de SF por comparação com os SMS. O registro

canadense<sup>65</sup>, por sua vez, apontou para uma taxa de mortalidade ajustada menor no uso *off-label* dos SF por comparação com os SMS, em três anos de seguimento.

## INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

Poucos estudos apresentaram isoladamente taxas de IAM como desfecho isolado. O estudo de Tu *et al*<sup>63</sup> com os dados do registro canadense (CCNO) não apresentaram variação significativa da taxa de IAM, de forma que aos dois anos de observação, tal taxa foi similar nos pacientes que receberam SF (5,2%) e SMS (5,7%) com  $p = 0,95$ .

O estudo de Douglas *et al* (2009)<sup>62</sup>, que incluiu 262.700 pacientes, mostrou pequena diferença na taxa de IAM entre os grupos SF e SMS (7,5% X 8,9%, RR: 0,77, IC 95%: 0,72 a 0,81,  $p = 0,001$ ).

O estudo de Kaltoft *et al* (2009)<sup>64</sup>, baseado no registro dinamarquês, analisou 12.395 pacientes que receberam *stents* (SMS, SES e PES). Observou-se que a incidência de IAM foi de 3,8% nos tratados com SMS e de 4,5% no grupo de pacientes tratados com SF (RR ajustado: 1,24, IC 95%: 1,02 a 1,51). Ressalta-se que essa taxa foi de

4,1% no grupo que recebeu SES (RR ajustado: 1,15; IC 95%: 0,91 a 1,47), e de 5,3% no grupo que recebeu PES (RR ajustado: 1,38, IC 95%: 1,06 a 1,81).

Carlsson *et al* (2009)<sup>67</sup>, baseados no registro sueco (SCAAR), embora não tenham trabalhado com taxas de IAM isoladamente, mas com desfecho composto – taxa de mortalidade e/ou IAM – relataram que as taxas de IAM ou morte nos dois grupos, SMS e SF, não diferiram significativamente, em condições *on-label*, (RR razão de risco ajustada 1,02; IC 95%: 0,92 a 1,13) nem em condições *off-label* (razão de risco ajustada: 0,95; IC95%: 0,87 a 1,04).

## TAXA DE REVASCULARIZAÇÃO DA LESÃO ALVO E NECESSIDADE DE NOVA REVASCULARIZAÇÃO

Kaltoft *et al*, (2009)<sup>64</sup>, com dois anos de seguimento, a TLR – nesse estudo definida como necessidade de nova revascularização miocárdica (angioplastia ou cirurgia de bypass) sem definir se realizada na lesão-alvo, foi de 7,9% nos que receberam SMS e de 5,3% nos que receberam SF. Por sua vez, o estudo de Carlsson *et al* (2009)<sup>67</sup>, baseado no registro sueco (SCAAR), após quatro anos de seguimento, menciona a restenose (desfecho angiográfico) e necessidade de nova revascularização em separado:

**Quadro 6 - Dados de restenose e nova revascularização do estudo de Carlsson *et al*<sup>67</sup>**

Restenose:	Nova Revascularização:
SMS <i>on-label</i> : taxa bruta de restenose, 3,0% ao ano.	SMS <i>on-label</i> : 7,0% ao ano.
SMS <i>off-label</i> : taxa bruta de restenose, 3,4% ao ano.	SMS <i>off-label</i> : 10,0% ao ano.
SF <i>on-label</i> : taxa bruta de restenose, 1,8% ao ano.	SF <i>on-label</i> : 8,8% ao ano, foi maior de fato nos SF.
SF <i>off-label</i> : taxa bruta de restenose, 2,7% ao ano.	SF <i>off-label</i> : 11,6% ao ano, foi maior de fato nos SF.

Os autores afirmam que, como nos registros não pode ser avaliada a revascularização da lesão-alvo, uma menor taxa de nova revascularização no grupo dos SMS deve ser interpretada com muita cautela. As taxas de TLR de 1,8%/ao ano no grupo SF *on-label* e de 3,0% no grupo SMS *on-label* são muito menores do que nos ECCR, com avaliação angiográfica para identificação de restenose<sup>67</sup>.

No estudo de Douglas *et al* (2009)<sup>62</sup>, com população acima de 65 anos, em 2,5 anos de seguimento, a taxa de nova revascularização, ajustada pelo risco basal, foi idêntica nos pacientes que receberam SF e SMS: 23,5% x 23,4%, respectivamente.

## TROMBOSE

Conforme apontam Douglas *et al* (2009)<sup>62</sup> e Tu *et al* (2007)<sup>63</sup>, a dificuldade para determinação da ocorrência da trombose intra-*stent* deve ser considerada como fator limitante nos estudos observacionais.

Daemen *et al* (2008)<sup>78</sup> relatam que não houve diferença nas taxas de trombose intra-*stent* global (2,3% x 2,2%,  $p = 1,0$ ). Se por um lado o SF foi associado com a maior taxa de trombose tardia (1,4% x 0%,  $p = 0,02$ ), por outro, por menor taxa de trombose precoce (0,4% x 1,8%,  $p = 0,05$ ) num seguimento de quatro anos. Destacam, ainda, que estas taxas foram maiores que as dos ECCR.

Já no estudo realizado por Kalsoft *et al* (2009)<sup>64</sup>, que apresentaram dados dos *stents* farmacológicos separadamente, após dois anos de observação, a trombose intra-*stent* foi de 0,64% no grupo SMS e 0,79% naqueles que receberam SF (RR ajustado:1,09, IC 95%: 0,72 a 1,65), e de forma segmentada registram a taxa de 0,5% nos SF (Sirolimo) - RR ajustado: 0,36, IC 95%: 0,35 a 1,15 e 1,30% nos pacientes que receberam SF (paclitaxel) - RR ajustado: 1,82, IC 95%: 1,13 a 2,94. A partir de tais resultados associados com os outros desfechos analisados no estudo, como aumento do risco de IM, os autores ao compararem os *stents* farmacológicos quanto à segurança apontaram como de maior segurança o *stent* (Sirolimo).

Por outro lado, os dados de Campolo *et al* (2007)<sup>79</sup> mostram que não há diferença significativa na trombose intra-*stent*. No primeiro ano as taxas são de 0,4% no SMS e de 0,1% no SF ( $p = 0,478$ ) e no segundo ano (0,2 SMS x 0,3% SF  $p = 0,777$ ). Os autores destacam alta aderência dos pacientes à terapia antiplaquetária dupla (97,5% pelo tempo recomendado de seis meses). O efeito protetor da TAD pode ter estreita ligação com os desfechos encontrados.

O desconhecimento de período de tempo, após o procedimento de implantação do *stent*, no qual os pacientes estiveram sob o efeito protetor da TAD, pode ser apontado como uma importante limitação de alguns estudos. A informação se os pacientes tiveram acesso aos medicamentos e por quanto tempo nem sempre foi fornecida pelos autores, informações estas que permitiriam melhor interpretação dos fatos acima destacados.

## Informações Econômicas

O advento do SF possibilitou mais uma opção para o tratamento de doenças coronarianas. Contudo, como o preço dessa nova tecnologia é bem mais elevado do que o preço do SMS, a análise dos estudos de custo-efetividade realizados com ambas as tecnologias torna-se pertinente no presente boletim. Para tanto, fez-se uma busca na literatura que tratasse desse tema e, assim, foram identificados estudos econômicos que avaliam a relação de custo-efetividade no uso de *stents* farmacológicos e de metal.

Quatro revisões sistemáticas foram identificadas ([tabela 2](#), em anexo). As revisões de Suzanne Ligthart *et al* (2007)<sup>69</sup> e RA Hill *et al* (2007)<sup>70</sup> chegaram a uma conclusão similar no que diz respeito ao uso de SF, ou seja, o uso desse tipo de *stent* pode ser mais custo-efetivo em pacientes considerados de alto risco, apesar da revisão de Ligthart *et al* (2007)<sup>69</sup> não ter esclarecido quais subgrupos

de pacientes foram considerados com esse perfil. Outro importante resultado apresentado por esse estudo foi que estudos mais recentes geralmente são de baixa qualidade e são patrocinados por alguma indústria que comercializa SF e, por isso, estão fortemente associados à indicação generalizada desse tipo de *stent*. Por outro lado, estudos mais antigos financiados por agências de avaliação de tecnologia são em geral mais extensos e de qualidade superior.

Analisando os resultados das revisões sistemáticas de Peter W. Groeneveld *et al*<sup>71</sup> e de Pekka Kuukasjärvi *et al*<sup>72</sup>, pode-se concluir que ambos os estudos chegaram a um resultado similar no que diz respeito à relação de custo-efetividade e ganho de QALY ao se comparar o uso de SF e SMS. A diferença de custos entre o SF e SMS é muito grande para que SF seja considerado custo-efetivo, principalmente pelo pequeno ganho de QALY.

Estudos isolados de custo-efetividade também foram analisados ([tabela 3](#), em anexo). Cohen *et al*<sup>73</sup> aponta que o SF com sirolimo, dentro do contexto dos Estados Unidos, é mais custo-efetivo em pacientes com complexa restenose coronariana e com ICP (identificados como de alto risco). Já Brunner-La Rocca *et al*<sup>74</sup> concluíram, na perspectiva da Suíça, que SF são custo-efetivos em pacientes com alto risco, ou seja, não são custo-efetivos se utilizados em todos os pacientes, mesmo que ocorra uma redução substancial dos preços, principalmente se houver a necessidade do uso prolongado de clopidogrel (terapia antiplaquetária).

Na perspectiva do Brasil, Polanczyk CA *et al*<sup>75</sup> realizaram um estudo que avaliou as relações de custo-efetividade entre SF (revestido com sirolimus) e SMS, tanto no prisma do SUS como da saúde suplementar. O estudo aponta que, baseado em referências internacionais (como por exemplo, custo-efetividade incremental e QALY), as relações de custo-efetividade do SF podem ser positivas para convênios e particulares. O que chama a atenção é que o uso de SF é ainda mais favorável em subgrupos de pacientes, como aqueles de alto risco de restenose e naqueles com elevado custo no manejo de restenose (considerados de alto risco).

Importante conclusão apresentou o estudo de Kristian *et al*<sup>76</sup>. Esse estudo trata do impacto do tratamento da trombose tardia intra-*stent*. Os autores concluíram que a necessidade de uso de terapia antiplaquetária para diminuir o risco de trombose tardia faz com que o uso generalizado de SF não seja custo-efetivo em termo de QALY e custo por revascularização evitada. Essa discussão torna-se extremamente pertinente, uma vez que existem dados conflitantes no que diz respeito à segurança de SF.

## Discussão e Considerações Finais

A eficácia dos SF foi amplamente estudada em comparação aos SMS, inexistindo comparações diretas entre os SFN e o tratamento clínico da DAC. Na verdade, a sequência de inovações tecnológicas nas intervenções coronarianas percutâneas – ICP (ACTP com balão, SMS e SF) não produziu aumento significativo da sobrevida e diminuição de IAM em comparação com o tratamento clínico em pacientes com DAC crônica.

Ao contrário da intervenção cirúrgica (CRVM), não há evidências de que as ICP, incluindo os SF, reduzam a mortalidade de pacientes com lesões de anatomia complexa (tronco da coronária esquerda e doença coronariana triarterial) e disfunção ventricular esquerda. As ICP só mostraram aumento da sobrevida em comparação ao tratamento clínico (tratamento fibrinolítico) em pacientes com IAM com supradesnível de segmento ST, desde que realizadas logo após o início do evento agudo, por uma equipe experiente.

As evidências confirmam que a implantação dos SF, em comparação com os SMS, não reduz a mortalidade por todas as causas e por causas cardíacas (portanto não aumenta a sobrevida), bem como não reduz a incidência de IAM nos pacientes incluídos nos ensaios clínicos. A ausência de diferença nestes desfechos duros é mais sólida para pacientes de baixo risco com angina estável e instável, e doença uniarterial em coronária nativa. Cabe, entretanto, ressaltar que há um viés de publicação (relacionado aos autores e ao periódico em que o trabalho foi publicado) associado às meta-análises avaliadas, bem como uma ausência de avaliação explícita da qualidade metodológica dos estudos primários incluídos.

A maioria dos registros, que incluíram pacientes de riscos diversos e com lesões de padrões anatômicos desde os mais simples até os mais complexos, também não mostrou diferença significativa na taxa de mortalidade ou de incidência de IAM entre os SF e SMS.

Assim, o benefício clínico dos SF pode ser atribuído à sua maior capacidade, por comparação com os SMS, em proporcionar uma melhora sintomática em pacientes com angina do peito, reduzindo assim a necessidade de posterior revascularização miocárdica. Apesar de as meta-análises avaliadas não abordarem o desfecho relacionado à recorrência de angina de peito, apenas dois ensaios clínicos controlados randomizados – Taxus I e Ravel – com pequeno tamanho amostral e constantes em algumas meta-análises avaliadas ([anexo 1](#)), compararam o efeito dos SF *versus* SMS em relação a esse desfecho. Portanto, a evidência que aponta a superioridade dos SF em reduzir essa recorrência é fraca. Daí advém a necessidade de se recorrer a desfechos intermediários, como a taxa de revascularização (TR), para avaliar a eficácia e a efetividade dos SF em reduzir a necessidade de posterior revascularização miocárdica, em razão da

recorrência dos sintomas de angina do peito.

As meta-análises de ensaios clínicos controlados randomizados (ECCR) relatam que os SF reduzem a TR em cerca de 50%, por comparação aos SMS, em um período de seguimento de quatro anos (de 20% para 10%, aproximadamente). Deve ser enfatizado, contudo, que em muitos ECCR e meta-análises de ECCR, a TR reflete a realização de uma angiografia de controle obrigatória e, por conseguinte, não expressa diretamente a necessidade de uma nova revascularização miocárdica motivada clinicamente. Entretanto, é importante mencionar que a metanálise de Stone *et al*<sup>55</sup>, que teve a preocupação de relatar somente a TR motivada por necessidade clínica de uma nova revascularização, mostra que a implantação de SF está associada a uma redução pela metade da TR por comparação com a implantação de SMS (de 17% para 8%).

Por outro lado, quando se analisam os resultados dos registros, que expressam o uso dos *stents* na prática rotineira, com a inclusão de pacientes com graus variados de risco e lesões de diferentes padrões anatômicos, as taxas absolutas de restenose e de reintervenção após a implantação de SMS são muito mais baixas que as relatadas pelos ECCR, resultando em diferenças absolutas bem menores quando comparadas com as taxas correspondentes após a implantação de SF<sup>61,63</sup>. Assim, as evidências dos registros indicam que a implantação de SF não se justifica em pacientes de risco baixo e intermediário de restenose.

Tanto o registro sueco – *Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry* (SCAAR)<sup>61</sup> – quanto o canadense<sup>63</sup> chegam à conclusão de que a implantação de SF se justifica em pacientes de alto risco de restenose. Esses pacientes foram definidos no registro sueco como aqueles com lesões que requerem *stents* com < 3mm de diâmetro e com ≥ 20mm de comprimento (em pacientes com ou sem diabetes mellitus). No registro canadense, esses pacientes foram definidos como aqueles com dois ou três fatores de risco – presença de diabetes mellitus, vasos com < 3mm de diâmetro e lesão com ≥ 20mm de comprimento. Para esses pacientes, os SF conferem um benefício clínico que se traduz em um evento de restenose evitado para cada 10 a 27 lesões tratadas.

As meta-análises de ECCR mostram evidências preliminares de aumento do risco de trombose intra-*stent* tardia e muito tardia com a implantação de SF comparada à implantação de SMS. Embora esses eventos de trombose sejam raros, seria esperado um aumento tardio da mortalidade após a implantação dos SF, fenômeno não observado pelos ECCR, meta-análises e registros de grande escala. É possível que a menor necessidade de reintervenções por motivação clínica leve a uma redução de eventos fatais tardios, mascarando o aumento do risco de morte por trombose intra-*stent* tardia. Além disso, como as meta-análises

que utilizaram os critérios da ARC apresentaram resultados divergentes, torna-se necessária a realização de outros estudos que utilizem esses critérios e que incluam os eventos de trombose ocorridos após as reintervenções<sup>60</sup>.

Existe uma controvérsia em relação à classificação dos eventos de trombose ocorridos após uma intervenção de revascularização como trombose intra-*stent*. O fato dos eventos de trombose ocorridos após episódios de revascularização não serem considerados pela maioria dos estudos pode causar uma subestimação desses eventos, principalmente nos grupos que receberam SMS, nos quais a taxa de restenose ocorre com maior frequência, conforme demonstrado nos resultados. Sabe-se que esse é um viés que interfere no princípio da análise por intenção de tratamento (ITT)<sup>60</sup>.

A maioria dos autores das meta-análises avaliadas sugere que os eventos de trombose podem estar relacionados à interrupção da terapia antiplaquetária que, segundo os protocolos dos estudos, varia de 2 a 12 meses. Entretanto, apesar do efeito protetor dessa terapia, seu uso continuado isolado não é suficiente para prevenção de trombose com uso de SMS ou de SF. Devem ser considerados o risco de sangramento, a carência de evidências sobre o tema e os custos associados a essa terapia. Além disso, nenhum dos estudos utiliza a nova recomendação da ACC/AHA/SCAI, em que a terapia antiplaquetária dupla após a implantação do SF deve ser estendida para 12 meses em pacientes com baixo risco de sangramento. Dessa forma, são necessários estudos que tenham como objetivo determinar o risco de desenvolver trombose em pacientes submetidos a SMS e a SF, considerando a atual indicação da terapia antiplaquetária dupla. Cabe ressaltar, ainda, que o impacto dessa nova terapia sobre as taxas de IAM, TR morte também deve ser avaliada em estudos futuros<sup>26</sup>.

Deve-se ainda mencionar uma importante meta-análise conduzida por Stetler *et al*<sup>77</sup>, que não foi incluída em nossa análise por não atender os critérios de seleção explicitados neste Boletim, pois se trata de uma “*network meta-analysis*”, ou seja uma análise de dados provenientes de comparações diretas e indiretas. Nesse estudo foram incluídos 38 ECCR, num total de 18.023 pacientes, com seguimento de quatro anos. Dentre suas vantagens, ressalta-se uma busca literária abrangente, inclusão de dados não-publicados, análise do desfecho referente à trombose segundo critérios da ARC e dos protocolos dos estudos primários, e avaliação explícita da qualidade metodológica dos estudos analisados.

Nota-se que os resultados provenientes dessa meta-análise, no tocante à análise tradicional (comparações diretas), vão ao encontro dos resultados das meta-análises avaliadas neste Boletim. Ou seja, não houve diferença significativa entre o uso de SF e SMS em relação à: taxa de mortalidade total e cardíaca, IAM e trombose intra-*stent* definitiva (> 30

dias). O único desfecho que favoreceu o tratamento com SF foi a taxa de revascularização da lesão alvo: SES X SMS Razão de risco 0,4 (0,32-0,51) e PES X SMS Razão de risco 0,58 (0,46-0,72). Em relação à análise que agrega dados de comparação direta e indireta, além de mostrar, para o grupo que recebeu SF, uma menor taxa de revascularização da lesão-alvo, foi observada também uma menor taxa de IAM (SES X SMS: Razão de risco 0,81 (0,71-1,00  $p = 0,045$ ) e uma maior taxa de trombose intra-*stent* definitiva nos pacientes que receberam *stent* à base de paclitaxel [PES X SMS: Razão de risco 2,11 (1,19-4,23,  $p = 0,017$ )]<sup>77</sup>.

Um estudo prévio da coorte do SCAAR com até três anos de seguimento havia mostrado um aumento do risco de morte, após seis meses, nos pacientes com SF quando comparados aos pacientes com SMS<sup>60</sup>. Entretanto, publicação mais recente do SCAAR<sup>61</sup>, com até cinco anos de seguimento, com cerca de 30.000 pacientes, não mostrou nenhuma diferença significativa na taxa de mortalidade ajustada entre os dois grupos. Possíveis fatores que podem ter contribuído para as diferenças nos desfechos entre as duas análises são o aumento da proporção de pacientes tratados com clopidogrel antes do procedimento percutâneo, o implante de *stents* com alta pressão e o aumento gradual da duração da terapia antiplaquetária dupla com clopidogrel após implantação dos SF.

Os SF têm sido implantados em pacientes de alto risco para efeitos adversos, por características clínicas (pacientes diabéticos ou com insuficiência renal) ou angiográficas (lesões longas, lesões em bifurcações coronarianas, lesões em enxertos venosos, oclusão coronariana crônica), o assim denominado uso *off-label*. O registro<sup>68</sup> de um hospital privado do Brasil indica que o uso *off-label* corresponde a cerca de 80% dos SF implantados. Estes pacientes apresentam risco aumentado tanto de restenose quanto de trombose intra-*stent* tardia.

No que se refere à avaliação econômica dos SF e SMS, apresentadas neste boletim, a maioria indica uma melhor relação de custo-efetividade para os *stents* farmacológicos quando utilizados por pacientes de alto risco, isto é, para um subgrupo de pacientes os SF são mais custo-efetivos que os SMS. Apesar de alguns estudos não apresentarem uma definição para pacientes de alto risco, de forma geral, esse subgrupo geralmente incluía pacientes diabéticos, com grandes e complexas lesões e que fizeram cirurgia de revascularização do miocárdio (“*ponte de safena*”).

Esse resultado representa que o maior custo do uso dos SF, comparado ao dos SMS, somente é compensado nesse grupo de pacientes para os quais o benefício clínico dos SF parece ser maior. Entretanto, esses pacientes não pertencem ao grupo para o qual há indicação de uso de SF aprovada pelos órgãos sanitários.

## Referências Bibliográficas

1. SELWYN, A. P.; BRAUNWALD, E. Ischemic heart disease. In: KASPER, D. L.; BRAUNWALD, E., *et al* (Ed.). **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 16th ed. New York: McGraw-Hill, 2005.
2. LÚCIO, J. M. G. **Representações sociais de adultos jovens que vivenciam a doença arterial coronariana**. (Mestrado em Enfermagem. Área de Concentração: Filosofia, Saúde e Sociedade). Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2005. 118 p.
3. SCHOEN, F. J. Blood vessels. In: COTRAN, R. S.; KUMAR, V., *et al* (Ed.). **Robbins Pathologic Basis of Disease**. 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1994.
4. NEYT, M. *et al* **Drug Eluting Stents in Belgium: Health Technology Assessment**. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). Brussels, p.vii; 199. 2007. (KCE reports 66C).
5. LUZ, P. L.; FAVARATO, D. Doença coronária crônica. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.72, n.1, p.5-38, 1999.
6. PLUTZKY, J.; LIBBY, P. Pathophysiology of Atherosclerotic Heart Disease. In: TONKIN, A. M. (Ed.). **Atherosclerosis and Heart Disease**. London: Martin Dunitz, 2003. p.1-12.
7. CÉSAR, L. A. M. *et al* Diretrizes de doença coronariana crônica angina estável. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.83, n.supl.2, p.3-43, 2004.
8. MICHEL, T. Treatment of myocardial ischemia. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S., *et al* (Ed.). **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 11th ed. New York: McGraw-Hill 2006.
9. DE BACKER, G. *et al* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. **Eur. Heart J.**, v.24, n.17, Sep, p.1601-10, 2003.
10. BRAUNWALD, E. *et al* ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.40, n.7, Oct 2, p.1366-74, 2002.
11. ANTMAN, E. M.; BRAUNWALD, E. ST-Elevation Myocardial Infarction: Pathology, Pathophysiology, and Clinical Features. In: LIBBY, P.; BONOW, R. O., *et al* (Ed.). **Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine**. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008.
12. BASSAND, J. P. *et al* Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. **Eur. Heart J.**, v.28, n.13, Jul, p.1598-660, 2007.
13. ANTMAN, E. M. ST-Elevation Myocardial Infarction: Management. In: LIBBY, P.; BONOW, R. O., *et al* (Ed.). **Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine**. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008.
14. PESARO, A. E.; SERRANO, C. V., JR.; NICOLAU, J. C. Infarto agudo do miocárdio - síndrome coronariana aguda com supradesnível do segmento ST. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v.50, n.2, Apr-Jun, p.214-20, 2004.
15. MATTOS, M. A. D. *et al* Tendência temporal de letalidade hospitalar por infarto agudo do miocárdio: 1994-2003. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.84, n.5, p.416-421, 2005.
16. CANNON, C. P.; BRAUNWALD, E. Unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction. In: KASPER, D. L.; BRAUNWALD, E., *et al* (Ed.). **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 16th ed. New York: McGraw-Hill, 2005.
17. FOX, K. *et al* Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. **Eur. Heart J.**, v.27, n.11, Jun, p.1341-81, 2006.
18. CEZÁRIO, A. C. *et al* In: (Ed.). **A vigilância, o controle e a prevenção das doenças crônicas não transmissíveis: DCNT no contexto do Sistema Único Brasileiro - situação e desafios atuais**. Brasília: Brasil. Ministério da Saúde, 2005.
19. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ANÁLISE DE SITUAÇÃO EM SAÚDE. **Saúde Brasil 2006: uma análise da situação de saúde no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde. 2006. 620 p. (Estatística e Informação em Saúde).
20. DATASUS. **Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM**: Ministério da Saúde. 2009. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obtuf.def>. Acesso em: 04/05/2009.

21. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Saúde Brasil 2006: uma análise da desigualdade em saúde**. Brasília: Ministério da Saúde. 2006.
22. CARDOSO, C. O. *et al* Perfil de uso dos stents farmacológicos no Brasil: dados da Central Nacional de Intervenções Cardiovasculares (CENIC). **Arq. Bras. Cardiol.**, v.89, n.6, Dec, p.356-61, 2007.
23. GRECH, E. D. ABC of interventional cardiology: percutaneous coronary intervention. I: history and development. **BMJ**, v.326, n.7398, May 17, p.1080-2, 2003.
24. SANGIORGI, G. *et al* Engineering aspects of stents design and their translation into clinical practice. **Ann. Ist. Super. Sanita**, v.43, n.1, p.89-100, 2007.
25. MAISEL, W. H. Unanswered questions--drug-eluting stents and the risk of late thrombosis. **N. Engl. J. Med.**, v.356, n.10, Mar 8, p.981-4, 2007.
26. HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT INFORMATION SERVICE. **Evidence Report: Drug-eluting Stents for the Treatment of Coronary Artery Disease: Review of Systematic Reviews**. ECRI Institute. Plymouth Meeting, PA, p.v; 129. 2009.
27. GIBBONS, R. J. *et al* ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: executive summary and recommendations. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). **Circulation**, v.99, n.21, Jun 1, p.2829-48, 1999.
28. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.41, n.1, Jan 1, p.159-68, 2003.
29. ANTITHROMBOTIC TRIALISTS' COLLABORATION. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. **BMJ**, v.324, n.7329, Jan 12, p.71-86, 2002.
30. SANTOS, R. D. III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.77, n.supl.3, p.1-48, 2001.
31. OMS. **Estrategia Mundial sobre Régimen Alimentario, Actividad Física y Salud**. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2004. Disponível em: [http://www.who.int/entity/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy\\_spanish\\_web.pdf](http://www.who.int/entity/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy_spanish_web.pdf). Acesso em: 29/05/2009.
32. SPOSITO, A. C. *et al* IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.88 Suppl 1, Apr, p.2-19, 2007.
33. BODEN, W. E. *et al* Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. **N. Engl. J. Med.**, v.356, n.15, Apr 12, p.1503-16, 2007.
34. JABBOUR, S. *et al* Long-term outcomes of optimized medical management of outpatients with stable coronary artery disease. **Am. J. Cardiol.**, v.93, n.3, Feb 1, p.294-9, 2004.
35. RASSI, A., JR. Otimização do tratamento medicamentoso na doença arterial coronariana: tarefa para o subespecialista? **Arq. Bras. Cardiol.**, v.83, n.3, Sep, p.187-8, 2004.
36. MORROW, D. A.; GERSH, B. J. Chronic Coronary Artery Disease. In: LIBBY, P.; BONOW, R. O., *et al* (Ed.). **Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine**. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008.
37. STAFFORD, R. S.; RADLEY, D. C. The underutilization of cardiac medications of proven benefit, 1990 to 2002. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.41, n.1, Jan 1, p.56-61, 2003.
38. STEIN, R. *et al* Variabilidade entre cardiologistas na abordagem aos pacientes em prevenção secundária da cardiopatia isquêmica. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.83, n.3, Sep, p.223-6; 219-22, 2004.
39. OLIVEIRA, J. L. M. **Exercícios de resistência para a Promoção de Saúde de grupos especiais de coronariopatas**. Mestrado em Promoção de Saúde, Universidade de Franca, Franca, 2008. 61 p.
40. DATASUS. **Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)**: Ministério da Saúde. 2009. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/piuf.def>. Acesso em: 01/06/2009.
41. YUSUF, S. *et al* Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. **Lancet**, v.344, n.8922, Aug 27, p.563-70, 1994.

42. MARK, D. B. *et al* Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty. **Circulation**, v.89, n.5, May, p.2015-25, 1994.
43. JONES, R. H. *et al* Long-term survival benefits of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v.111, n.5, May, p.1013-25, 1996.
44. WILLIAMS, D. O. *et al* Restoration of normal coronary hemodynamics and myocardial metabolism after percutaneous transluminal coronary angioplasty. **Circulation**, v.62, n.3, Sep, p.653-6, 1980.
45. LINCOFF, A. M. *et al* Abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: clinical, angiographic and therapeutic profile. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.19, n.5, Apr, p.926-35, 1992.
46. DETRE, K. *et al* Percutaneous transluminal coronary angioplasty in 1985-1986 and 1977-1981. The National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. **N. Engl. J. Med.**, v.318, n.5, Feb 4, p.265-70, 1988.
47. ALMEDA, F. Q. *et al* Frequency of abrupt vessel closure and side branch occlusion after percutaneous coronary intervention in a 6.5-year period (1994 to 2000) at a single medical center. **Am. J. Cardiol.**, v.89, n.10, May 15, p.1151-5, 2002.
48. SERRUYS, P. W. *et al* A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. **N. Engl. J. Med.**, v.331, n.8, Aug 25, p.489-95, 1994.
49. FISCHMAN, D. L. *et al* A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. **N. Engl. J. Med.**, v.331, n.8, Aug 25, p.496-501, 1994.
50. MONTORI VM, Permanyer-Miralda G, Ferreira-González I, Busse JW, Pacheco-Huergo V, Bryant D, Alonso J, Akl EA, Domingo-Salvany A, Mills E, Wu P, Schünemann HJ, Jaeschke R and Guyatt GH. Validity of composite end points in clinical trials. **BMJ** 2005;330;594-596).
51. ELLIS SG, Colombo A, Grube E, Popma J, Koglin J, Dawkins KD, Stone GW. Incidence, timing, and correlates of stent thrombosis with the polymeric paclitaxel drug-eluting stent: a TAXUS II, IV, V, and VI meta-analysis of 3,445 patients followed for up to 3 years. **J Am Coll Cardiol** 2007 Mar 13;49(10):1043-51. 68.
52. MAURI L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. **N Engl J Med** 2007 Feb 12;356(10):1020-9. 75.
53. SPAULDING C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. **N Engl J Med** 2007 Feb 12;356(10):989-97.
54. KASTRATI A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, Menichelli M, Sabate M, Suttorp MJ, Baumgart D, Seyfarth M, Pfisterer ME, Schomig A. Analysis of 14 Trials Comparing Sirolimus-Eluting Stents with Bare-Metal Stents. **N Engl J Med** 2007 Feb 12;356(10):1030-9.
55. STONE GW, Ellis SG, Colombo A, Dawkins KD, Grube E, Cutlip DE, Friedman M, Baim DS, Koglin J. Offsetting impact of thrombosis and restenosis on the occurrence of death and myocardial infarction after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation. **Circulation** 2007 Jun 5;115(22):2842-7.
56. STONE GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, Colombo A, Schampaert E, Grube E, Kirtane AJ, Cutlip DE, Fahy M, Pocock SJ, Mehran R, Leon MB. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. **N Engl J Med** 2007 Feb 12;356(10):998-1008.
57. DONALD Cutlip, MD: Use of drug-eluting intracoronary stents e Use of intracoronary stents for specific coronary lesions Last literature review version 16.3: Outubro 2008. Base eletrônica UPTODATE.
58. FRANÇA LHG, Pereira AH. Atualização sobre endopróteses vasculares (stents): dos estudos experimentais à prática clínica. **J Vasc Bras.** 2008;7(4):351-363.
59. HILL, R. A. *et al* Drug-eluting stents: a systematic review and economic evaluation. **Health Technol Assess**, v.11, n.46, Nov, p.iii, xi-221, 2007.
60. LAGERQVIST, B. *et al* Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. **N. Engl. J. Med.**, v.356, n.10, Mar 8, p.1009-19, 2007.
61. JAMES, S. K. *et al* Long-term safety and efficacy of drug-eluting versus bare-metal stents in Sweden. **N. Engl. J. Med.**, v.360, n.19, May 7, p.1933-45, 2009.
62. DOUGLAS, P. S. *et al* Clinical effectiveness of coronary stents in elderly persons: results from 262,700 Medicare patients in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.53, n.18, May 5, p.1629-41, 2009.
63. TU, J. V. *et al* Effectiveness and safety of drug-eluting stents in Ontario. **N. Engl. J. Med.**, v.357, n.14, Oct 4, p.1393-402, 2007.

64. KALTOFT, A. *et al* 2-year clinical outcomes after implantation of sirolimus-eluting, paclitaxel-eluting, and bare-metal coronary stents: results from the WDHR (Western Denmark Heart Registry). **J Am Coll Cardiol**, v.53, n.8, Feb 24, p.658-64, 2009.
65. MARROQUIN, O. C. *et al* A comparison of bare-metal and drug-eluting stents for off-label indications. **N Engl J Med**, v.358, n.4, Jan 24, p.342-52, 2008.
66. KO, D. T. *et al* Safety and effectiveness of drug-eluting and bare-metal stents for patients with off- and on-label indications. **J Am Coll Cardiol**, v.53, n.19, May 12, p.1773-82, 2009.
67. CARLSSON, J.; James, S. K.; Lindbäck, J.; Scherstén, F.; Nilsson, T.; Stenestrand, U.; Lagerqvist, B. Outcome of Drug-Eluting Versus Bare-Metal Stenting Used According to On- and Off-Label Criteria for the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry) Study Group. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 53, No. 16, p. 1389 – 1398. 2009.
68. SOUSA, A.; Ribamar Costa, Jr, J; Moreira, A. C.; Cano, M.; Maldonado, G.; Costa, R. A.; Pavanello, R.; Romano, E. R.; Cantidio Campos, B. S.; Haddad, N.; Abizaid, A.; Feres, F.; Mattos, L. A.; Staico, R., Sousa, J. E.; Long-Term Clinical Outcomes of the Drug-Eluting Stents in the Real World (DESIRE) Registry. *Journal of Interventional Cardiology*. Vol. 21, No. 4, p. 307-0313. 2008.
69. LIGTHART S, Vlemmix F, Dendukuri N, Brophy JM. The cost-effectiveness of drug-eluting stents: a systematic review. **CMAJ** 2007 Jan 16;176(2):199-205.
70. HILL RA, Boland A, Dickson R, Dundar Y, Haycox A, McLeod C, Mota RM, Walley T, Bagust A. Drug-eluting stents: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11(46):1-244.
71. GROENEVELD PW, Suh JJ, Matta MA. The costs and quality-of-life outcomes of drug-eluting coronary stents: a systematic review. **J Interv Cardiol** 2007 Feb;20(1):1-9.
72. KUUKASJARVI P, Rasanen P, Malmivaara A, Aronen P, Sintonen H. Economic evaluation of drug-eluting stents: a systematic literature review and model-based cost-utility analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 2007 Fall;23(4):473-9.
73. COHEN DJ, Bakhai A, Shi C, Githiora L, Lavelle T, Berezin RH, Leon MB, Moses JW, Carrozza JP Jr, Zidar JP, Kuntz RE; SIRIUS Investigators. Cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents for treatment of complex coronary stenoses: results from the Sirolimus-Eluting Balloon Expandable Stent in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions (SIRIUS) trial. *Circulation*. 2004 Aug 3;110(5):508-14. Epub 2004 Jul 19.
74. BRUNNER-LA Rocca HP, Kaiser C, Bernheim A, Zellweger MJ, Jeger R, Buser PT, Osswald S, Pfisterer M, BASKET Investigators. Cost-effectiveness of drug-eluting stents in patients at high or low risk of major cardiac events in the Basel Stent KostenEffektivitats Trial (BASKET): an 18-month analysis. *Lancet* 2007 Nov 3;370(9598):1552-9.
75. POLANCZYK CA, Wainstein MV, Ribeiro JP. Cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents in percutaneous coronary interventions in Brazil. *Arq Bras Cardiol* 2007 Apr;88(4):409-18, 464-74.
76. KRISTIAN B. Filion, MSc,a,b,c, Arup Michael Roy, MD,a, Tara Baboushkin, BA,a, Stéphane Rinfret, MD, MSc,d, and Mark J. Eisenberg, MD, MPH. Cost-Effectiveness of Drug-Eluting Stents Including the Economic Impact of Late Stent Thrombosis. 0002-9149/09/\$ – see front matter © 2009 doi:10.1016/j.amjcard.2008.09.086. Elsevier Inc. www.AJConline.org 2009.
77. STETTLER C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morrice MC, Schömig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabaté M, Suttrop MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, Petronio AS, Nordmann AJ, Diem P, Meier B, Zwahlen M, Reichenbach S, Trelle S, Windecker S, Juni P. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007 Sep 15;370(9591):937-48.
78. DAEMEN, J, Kukreja, N, Twisk, P, Onuma, Y, Jaegere, P. P. T, Domburg, R, Serruys, P. W. Four-Year Clinical Follow-Up of the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital Registry. *Am J Cardiol* 101:1105–1111. 2008
79. CAMPOLO, L; Pantaleo, P; Barattoni, M. C; Berardo, A; Ghetti, L; Fusco, D; Cremonesi, A; Grattoni, C; Marchese, A; Pernice, V; Alberti, A; Gliozheni, E; Perucci, C. RESTEM: a percutaneous coronary intervention 'real world'. *Artery Dis* 18:653–662. 2007.
80. BROPHY JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for Use of Coronary Stents. A Hierarchical Bayesian Meta-Analysis. *Ann Intern Med*. 2003;138:777-786.

## Em destaque

### Criação do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Avaliação de Tecnologias em Saúde

O Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Avaliação de Tecnologias em Saúde (INCT/IATS) foi criado com a missão de desenvolver, fomentar e disseminar, com rigor científico e transparência, a Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) no Brasil. A cerimônia oficial de lançamento ocorreu no Hospital das Clínicas de Porto Alegre, no dia 14 de maio de 2009.

O objetivo é desenvolver um instituto independente, formado por pesquisadores com expertise e reconhecimento internacional na condução das diversas etapas da ATS, que seja capaz de atender demandas procedentes de órgãos governamentais, da academia e da sociedade em geral. A criação do Instituto também poderá fortalecer as parcerias entre as instituições integrantes da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias (REBRATS).

Apoiado pela Organização Pan-Americana da Saúde e pelo Ministério da Saúde, o Instituto é coordenado pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e reúne diversas Universidades parceiras (Universidade Federal de Minas Gerais, Universidade Federal de São Paulo, Universidade Federal de Pernambuco, Universidade de Brasília, Universidade de São Paulo, Universidade Estadual do Rio de Janeiro e Universidade de Goiás), além do Hospital do Coração (HCOR) e de instituições internacionais (Universidade de Scheffield – Health Economics – Inglaterra, Harvard School of Medicine and Public Health – Massachusetts, Loyola University Health System and Loyola University Medical Center – Chicago, e London School of Hygiene and Tropical Medicine – Health Service Research Unit – Inglaterra).

As principais linhas de pesquisa são: ATS nas áreas de doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão, AIDS, hepatite, câncer e atenção primária à saúde, além de temas como política de medicamentos e metodologias utilizadas em ATS. As ações previstas envolvem a condução de pesquisa científica, a formação e a capacitação de recursos humanos, a transferência de conhecimento em saúde e a gestão pública.

## Expediente

### Redação

Eduardo Vieira Neto  
Fernanda Maciel Rebelo  
Fernando Seixas Alves  
Gabrielle Troncoso  
Maria da Conceição Alves Gomes  
Renata Faria Pereira  
Symone Oliveira Lima

### Colaboradores

Cíntia Maria Gava  
Misani Akiko Kanamota Ronchini  
Otávio Berwanger  
Suzana Alves  
Suzana Yumi Fujimoto  
Luiz Henrique Furlan  
Marisa Santos

### Núcleo Editorial

Alexandre Lemgruber Portugal d'Oliveira  
Clarice Alegre Petramale  
Isabela Santos  
Flávia Tavares Silva Elias

### Conselho Consultivo

Adolfo Rubinstein  
Afrânio Lineu Kritsky  
Carlos José Coelho de Andrade  
Cid Manso de Mello Vianna  
Cláudia Garcia Serpa Osório  
Giácomo Balbinotto Neto  
Hillegonda Maria Dutilh Novaes  
Lenita Wannmacher  
Luis Guilherme Costa Lyra  
Margareth Crisóstomo Portela  
Marisa Santos  
Otávio Berwanger  
Ronir Raggio Luiz  
Rosimary Terezinha de Almeida  
Sebastião Loureiro  
Suzana Alves  
Thais Queluz

Envie sugestões de temas, críticas e questionamentos sobre o BRATS para o e-mail: [brats@anvisa.gov.br](mailto:brats@anvisa.gov.br)