

# Stents farmacológicos: existe lugar para seu uso?

## *Pharmacological stents: is there room for their use?*

Sandra de Oliveira Saporì Avelar<sup>1</sup>; Silvana Márcia Bruschi Kelles<sup>2</sup>; Lélia Maria de Almeida Carvalho<sup>3</sup>; Célia Maria da Silva<sup>4</sup>; Izabel Cristina Alves Mendonça<sup>5</sup>; Christiane Guilherme Bretas<sup>6</sup>

### RESUMO

As intervenções coronarianas percutâneas representam importante estratégia de revascularização do miocárdio. Na evolução dos procedimentos de intervenção percutânea sobre as coronárias, os stents farmacológicos ou recobertos com drogas surgiram como opção mais eficaz que os não-farmacológicos, por diminuírem, de forma significativa, os riscos de reestenose angiográfica. Mais recentemente, surgiram publicações apontando para um risco maior de trombose associada aos stents farmacológicos. Sendo a trombose um evento agudo que, do ponto de vista fisiopatológico, representa o substrato anatômico da síndrome coronariana aguda, inclusive do infarto agudo do miocárdio, os resultados destas publicações desencadearam dúvidas quanto à segurança dos stents recobertos com drogas. Os stents farmacológicos não oferecem ganho adicional, se comparados aos stents não farmacológicos, no tratamento da doença coronariana nas indicações primárias para uso dos mesmos (as chamadas indicações on label, estabelecidas pelo FDA, quando aprovou o uso destes dispositivos). Há consistência entre vários ensaios publicados apontando que o uso que extrapola estas indicações, e, que tem sido o mais comum, associa-se a riscos mais altos de morte e infarto. Os resultados com o uso de stents farmacológicos e não farmacológicos se equivalem, portanto deve ser utilizado aquele com melhor relação custo-benefício.

**Palavras-chave:** Contenedores; Stents Farmacológicos; Trombose Coronária; Angioplastia; Angioplastia com Balão; Reestenose Coronária; Doença da Artéria Coronariana

### ABSTRACT

*Percutaneous coronary surgeries represent myocardial revascularization significant strategy. In the evolution of the percutaneous surgery procedures on the coronaries, the pharmacological stents or those covered by drugs have appeared as a more effective option than that of the non-pharmacological, as they decrease significantly the risks of angiographic reestenosis. More recently, publications have appeared pointing the higher thrombosis risk related to the pharmacological stents. As thrombosis is an acute event that, from the physiopathological perspective, represents the anatomic substrate of the acute coronary syndrome, including the acute myocardial infarction, these publications results have arisen doubts concerning the drug covered stents safety. The pharmacological stents do not offer additional gain, comparing to the non-pharmacological ones, in the treatment of coronary disease in the primary indication for their use (the so called on-label indication, set by the FDA when these devices use was approved). There is consistency between several published essays, pointing that the use extrapolates these indications, and which has been most common, it is related to higher risks of death and infarction. Conclusion: the results with the use of pharmacological and non-pharmacological stents are equivalent, therefore, the best benefit-cost relation one is the one that must be used.*

<sup>1</sup>Cardiologista e Consultora da ABRAMGE  
<sup>2</sup>Mestranda em Medicina pela UFMG  
<sup>3</sup>Especialista em Epidemiologia e Saúde Pública, In  
<sup>4</sup>Mestre e Doutoranda em Medicina pela UFMG  
<sup>5</sup>Especialista em Gestão em Saúde  
<sup>6</sup>Cardiologista  
 Todos os autores são consultores do GATS – Grupo de Avaliação de Tecnologias em Saúde de Minas Gerais.

Endereço para correspondência:  
 Rua Desembargador Drumond, 41  
 8º andar  
 Serra  
 CEP: 30220-030  
 E-mail: gats@unimedbh.com.br

*Key words: Stents; Drug-Eluting Stents; Coronary Thrombosis; Angioplasty; Angioplasty, Balloon; Coronary Restenosis; Coronary Artery Disease.*

## INTRODUÇÃO

As intervenções coronarianas percutâneas passaram por sucessivas etapas evolutivas desde sua introdução, há aproximadamente 26 anos.

O surgimento dos *stents* de metal, não recobertos com drogas, melhorou os resultados imediatos e tardios da revascularização por cateter em relação às primeiras angioplastias que utilizavam apenas o cateter-balão. Paralelamente, a adição da terapia antiplaquetária dupla, ácido acetilsalicílico e um tienopiridínico reduziu de forma significativa os riscos de trombose precoce (até 30 dias) relacionada aos *stents*, a índices de cerca de 1%. A eficácia imediata dos *stents* em dilatar a lesão aterosclerótica coronariana, aliada à capacidade da terapia antiplaquetária dupla em controlar a trombose precoce intra-*stent*, fizeram dessa estratégia importante arma no tratamento da doença coronariana. Entretanto, persistiram altos riscos de reestenose intra-*stent* provocada pela neoformação intimal e proliferação endotelial. Em aferições angiográficas, realizadas via coronariografia, os índices de reestenose alcançam cifras de 15 a 20%, em seis meses.<sup>1</sup>

Em 2002, surgiram os *stents* recobertos com drogas (sirolimus e paclitaxel) capazes de inibir a proliferação do tecido endovascular, levando ao controle da reestenose. A necessidade de revascularização do vaso-alvo após implante de *stent* farmacológico foi reduzida para menos de 10%.<sup>1</sup> Isto levou à grande expansão no uso desses dispositivos. Estima-se que até 2007, nos Estados Unidos, os *stents* farmacológicos foram empregados em até 90% dos casos.<sup>2</sup>

No Brasil, dados extraídos da Central Nacional de Intervenções Cardiovasculares (CENIC), da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista, revelam progressivo e estatisticamente significativo aumento do uso de *stents* farmacológicos no período de 2000 a 2005, passando de 0,14% no biênio 2000-2001 para 14% no biênio 2004-2005 ( $p < 0,0001$ ), com inclusão de situações cada vez mais complexas.<sup>3</sup>

Os *stents* farmacológicos, entretanto, não diminuíram as taxas de infarto agudo do miocárdio, nem

melhoraram a sobrevida dos pacientes<sup>2</sup>, no período de até um ano após o implante. Ou seja, o ganho angiográfico não se refletiu em ganho clínico.

Em meados de 2006, sobretudo após o Congresso Mundial de Cardiologia em Barcelona, alguns autores, como Nordman *et al.*<sup>2</sup>, demonstraram em metanálises a tendência, sem significância estatística, de aumento da mortalidade com os *stents* farmacológicos um ano após o implante. Já o trabalho de Spaulding *et al.*<sup>4</sup> evidenciou mais mortalidade relacionada aos *stents* farmacológicos, com significado estatístico. No grupo de pacientes diabéticos a sobrevida foi de 95,6% entre os que usaram *stents* não-farmacológicos e de 87,8% entre aqueles com *stents* farmacológicos, em quatro anos de seguimento ( $p = 0,008$ ).

A situação que se apresenta é motivo de apreensão: de um lado, os *stents* não recobertos, que representam altos riscos de reestenose, nem sempre de importância clínica, mas que implicam maior necessidade de novos procedimentos de revascularização. Do outro lado, os *stents* recobertos com drogas com índices mais baixos de reestenose e de necessidade de novas abordagens, mas com riscos prolongados, ainda que não muito elevados, de trombose tardia, dificultando a interrupção da terapia antiplaquetária dupla e representando, ainda, altos custos financeiros.

## FISIOPATOLOGIA DA REESTENOSE E DA TROMBOSE INTRA-STENT

A reestenose é resultante da migração das células musculares lisas da camada média arterial para a camada íntima, onde proliferam, como reação ao trauma imputado pelo implante do *stent*. Esta proliferação, fisiológica em qualquer situação de ruptura da integridade endotelial normal, torna-se excessiva, com produção exagerada de matriz extracelular, devido à presença das hastes do *stent*. A reestenose tem caráter insidioso e raramente se manifesta como infarto do miocárdio e morte, eventos clínicos graves.<sup>5</sup>

As drogas antiproliferativas, que recobrem as hastes dos *stents* farmacológicos impedem a reestenose, mas evitam que o processo fisiológico de reconstrução do endotélio ocorra. A lesão do endotélio provocada pelo *stent* deixa expostas moléculas trombogênicas que induzem trombose. A área cruenta na superfície arterial intra-*stent* constitui um estímulo contínuo à adesão de plaquetas e formação de trom-

bos. Além disto, a reação inflamatória persistente na parede vascular, induz o processo de remodelamento positivo, com aumento do lume arterial e alterações locais do fluxo sanguíneo, facilitadoras do processo trombogênico.

Ainda outros aspectos podem contribuir para a ocorrência de trombose intra-*stent*<sup>1,6</sup> como:

- Fatores relacionados ao procedimento: mal posicionamento, expansão inadequada ou insuficiente do *stent* ou dissecação da parede vascular.
- Fatores relacionados à lesão-alvo: lesões ateroscleróticas em vasos de pequeno calibre, em bifurcações ou que apresentem comprimento maior que 37,5mm. São as chamadas lesões complexas, que são um desafio para qualquer tipo de revascularização.
- Fatores relacionados ao paciente: fração de ejeção baixa, idade avançada, presença de diabetes mellitus e o implante do *stent* na vigência de uma situação de síndrome coronariana aguda<sup>1,6,7</sup> associam-se a riscos mais altos de trombose.
- Efeito da terapia antiplaquetária: a interrupção do regime antiplaquetário por qualquer motivo associa-se a ocorrência de trombose precoce, segundo alguns estudos. Entretanto, a manutenção dos antiplaquetários não previne a trombose tardia em cerca de 23% dos casos.<sup>8</sup> A duração adequada da terapia antiplaquetária após o implante do *stent* recoberto com drogas ainda não foi definida. O benefício de se expandir para doze meses ou mais o uso destas drogas carece de evidências, além de ser uma conduta de difícil sustentação e de envolver riscos.<sup>1,7</sup>

## REVISÃO DA LITERATURA: ANÁLISE CRÍTICA DOS RESULTADOS DE TRABALHOS SOBRE O USO DE STENTS FARMACOLÓGICOS

Em 2004, Schwartz<sup>8</sup> e sua equipe, inicialmente com estudos anatomopatológicos em animais e depois em seres humanos, alertaram que as alterações na parede vascular criadas pelo implante dos *stents* eluídos em drogas eram capazes de induzir a trombose.

Entretanto, foi apenas em 2006, após o Congresso de Barcelona, que este aspecto foi reconhecido como de relevância clínica.

Vários estudos, desde então, têm tentado estabelecer a incidência real e os riscos da trombose intra-*stent*.

Estudos observacionais, como o realizado em Rotterdam e Berna<sup>9</sup> e a coorte sueca<sup>10</sup>, evidenciam risco aumentado de trombose tardia relacionada aos *stents* recobertos com drogas, que, embora não seja alto (0,5 a 0,6% ao ano), mostrou-se persistente ao longo dos três anos de duração desses estudos. Embora a inclusão de pacientes não tenha obedecido a um processo de randomização clássica, as situações clínicas refletem de forma mais aproximada a prática diária, ou seja, são situações do “mundo real”.

Outros pesquisadores, a partir de ensaios clínicos randomizados e controlados e de metanálises, buscam estabelecer se os benefícios advindos da redução da reestenose e, conseqüentemente, da necessidade de novas revascularizações, proporcionados pelos *stents* recobertos com drogas, sobrepõem-se ao risco de trombose tardia relacionada aos mesmos e demonstrada pelos estudos observacionais.

Essas investigações devem ser analisadas considerando-se as diferentes situações anatômicas e clínicas em que os *stents* foram empregados.

Assim, nos primeiros ensaios clínicos publicados, as amostras incluíam casos de uso de *stents* farmacológicos em situações clínicas específicas e restritas, as denominadas indicações *on label*, que são: lesões únicas em artérias nativas, até então não abordadas, com no máximo 28 mm de extensão e diâmetro entre 2,5 e 3,75 mm para os *stents* com paclitaxel e no máximo 30 mm de extensão e diâmetro entre 2,5 e 3,5 mm para os *stents* eluídos em sirolimus.

Esses ensaios clínicos, que comparam a eficácia dos *stents* com e sem drogas no tratamento da doença coronariana em situações clínicas e anatômicas restritas (indicações *on label*), têm demonstrado repetidamente não haver ganhos em termos dos desfechos clínicos de mortalidade e infarto do miocárdio com os *stents* farmacológicos.

## IMPORTÂNCIA CLÍNICA DA REESTENOSE

Qual seria, então, a importância clínica da reestenose?

É possível que a reestenose tenha sido superestimada, a partir do momento em que foi definida como ocorrência angiográfica de estreitamento de 50% ou mais da luz do vaso, intra-*stent*. A reestenose, como evento angiográfico, nem sempre tem impacto clínico<sup>11</sup>, mas foi o critério que pautou as indicações de reintervenção, desde os primeiros ensaios clínicos.

A outra explicação para que a menor incidência de reestenose com os *stents* farmacológicos não tenha se traduzido em menor incidência de eventos clínicos maiores é justamente o risco mais alto de trombose associado aos mesmos. Este evento, de caráter agudo, não permite que o organismo tenha tempo de desenvolver qualquer mecanismo adaptativo e, geralmente, cursa com manifestações clínicas de infarto ou morte.<sup>5</sup>

A reestenose, relacionada principalmente aos *stents* não-farmacológicos, além do seu caráter insidioso tem ocorrência temporal bem definida, ou seja, é alta nos seis primeiros meses e muito rara um ano ou mais após o implante do *stent* não recoberto com droga.

Ao contrário, o risco de trombose relacionada aos *stents* eluídos em drogas não diminui ao longo do tempo. Tende a persistir indefinidamente, mesmo porque o substrato patogênico persiste na parede vascular arterial.<sup>9,10,12</sup>

Assim, há a possibilidade de que o benefício clínico proveniente do baixo risco de reestenose associado aos *stents* farmacológicos seria contrabalançado pelo alto risco de trombose que esses dispositivos desencadeiam.

Os estudos que buscam quantificar o risco de trombose associada aos *stents* farmacológicos usaram diferentes critérios para definir trombose intra-*stent*, o que confunde o leitor.

As metanálises que mantiveram os critérios utilizados nos ensaios originais, como a publicada por Stone *et al.*<sup>5</sup>, detectaram maior incidência de trombose tardia (após um ano) relacionada aos *stents* farmacológicos (sirolimus e paclitaxel) em relação aos não-farmacológicos, sem que isto significasse maior incidência de morte ou infarto do miocárdio.

É intrigante que a maior incidência de trombose tardia entre os pacientes que receberam *stents* farmacológicos não tenha sido acompanhada por maior incidência de infarto ou morte. Talvez se possa explicar:

- os casos de trombose que ocorreram após nova revascularização da lesão-alvo, secundária à reestenose intra-*stent*, foram excluídos da contagem geral dos episódios de trombose na maioria dos ensaios incluídos nessas metanálises. Ou seja, excluíram-se os casos de trombose secundária.
- os casos de morte e de infarto relacionados à nova revascularização na reestenose foram atribuídos aos *stents* primariamente implantados (não-farmacológicos) e não ao procedimento secundário. Isto, certamente, fez aumentar, er-

roneamente, o número de infartos e de mortes atribuídos aos *stents* não-farmacológicos, igualando-os ao número desses desfechos no grupo dos *stents* farmacológicos.

A reestenose e a trombose que ocorrem após o implante do *stent* usado no tratamento de uma lesão até então não tratada são eventos primários.

A trombose que ocorre no interior de um segundo *stent*, geralmente farmacológico, que foi aplicado sobre o anterior não-farmacológico, que cursou com reestenose, não pode ser direta e exclusivamente relacionada ao primeiro *stent* utilizado.

Em outras metanálises foram empregados os critérios de trombose estabelecidos pelo Consórcio de Pesquisa Acadêmica (*Academic Research Consortium – ARC*). Esses critérios foram estabelecidos em dezembro de 2006, pelo consórcio formado pelas indústrias fabricantes dos *stents*, FDA e por representantes da pesquisa acadêmica. Nas metanálises em que foram utilizados, não ficou demonstrada diferença estatisticamente significativa na incidência de trombose tardia entre os dois grupos de pacientes.<sup>13</sup>

Os critérios do ARC para classificação da trombose intra-*stent* determinaram três tipos de trombose: definitiva, provável ou possível de acordo com aspectos angiográficos e clínicos.

Trombose definitiva é aquela com demonstração angiográfica ou por autópsia de trombo ou oclusão intra-*stent*, na vigência de síndrome coronariana aguda.

Trombose provável inclui todos os casos de morte que ocorrem até 30 dias após o procedimento; ou infarto agudo do miocárdio no território do vaso-alvo, sem confirmação angiográfica.

Trombose intra-*stent* possível, os casos de morte inexplicados que ocorreram após 30 dias da realização do procedimento.

A adoção desses critérios, supostamente homogeneizadores, de trombose intra-*stent* curiosamente só foi considerada relevante a partir do momento em que as dúvidas quanto à segurança dos *stents* farmacológicos tomaram vulto e após a publicação das primeiras metanálises, como citado.

São critérios que modificam a conclusão dos ensaios originais.

Com eles, a trombose secundária que ocorreu após o tratamento da reestenose foi imputada aos *stents* não-farmacológicos. Essa reestenose foi tratada com diversas intervenções, inclusive *stents* farmacológicos. Com este artifício, a incidência

de trombose intra-*stent* foi semelhante com os dois dispositivos, em quatro anos de observação.

O uso dos *stents* farmacológicos extrapolou muito as indicações *on label*, que são as situações abordadas nos ensaios discutidos até aqui. Nos Estados Unidos, o uso é preponderante em situações diferentes ou *off label* (cerca de 90% das indicações).

Essas indicações incluem situações anatômicas e clínicas complexas, como lesões extensas, em vasos mais estreitos, lesões em bifurcações e tratamento da síndrome coronariana aguda ou mesmo do infarto agudo do miocárdio.

Os estudos que analisam os riscos de trombose nas indicações *off label* revelam resultados desfavoráveis aos *stents* farmacológicos.

Alguns estudos como o de Beohar *et al.*<sup>14</sup> e o de Win *et al.*<sup>15</sup> mostraram não só maior incidência de trombose relacionada às indicações *off label*, como também riscos mais altos de infarto do miocárdio e morte, até um ano após o implante.

## IMPACTO CLÍNICO

Assim, a expectativa de que os *stents* farmacológicos fossem uma opção terapêutica mais eficaz no tratamento das várias situações anatômicas e clínicas da doença coronariana não se confirmou.

O risco de trombose tardia, ainda que não muito elevado, mas persistente por períodos longos (até quatro anos, no mínimo), é uma realidade. A falta de benefícios adicionais sobre os desfechos de infarto agudo e mortalidade também está bem estabelecida. E não há evidências seguras de que esses desfechos possam ser prevenidos pelo uso prolongado de antiplaquetários.

É preciso ressaltar, como o faz Camezind<sup>6</sup> em sua revisão, que a determinação da verdadeira incidência de um evento raro como a trombose intra-*stent* tardia não é fácil.

Podem-se adotar critérios angiográficos, que são muito específicos, mas menos sensíveis que os critérios clínicos, como incidência de infarto do miocárdio ou morte. Já os critérios clínicos são mais inclusivos e menos específicos. Como se trata da abordagem de um evento com fortes implicações de segurança, é aconselhável a adoção de critérios mais inclusivos, como os clínicos, que representam o impacto sobre a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes. A evolução clínica

dos portadores de doença coronariana está sujeita a muitos outros fatores, além da intervenção com *stent*, seja ele farmacológico ou não. A sobrevida e a qualidade de vida desses pacientes dependem do comportamento difuso da doença aterosclerótica, que pode comprometer múltiplos vasos e leitos vasculares.

A doença aterosclerótica coronariana é uma condição complexa.

## MODALIDADES DE TRATAMENTO

A abordagem percutânea das lesões coronarianas é uma intervenção pontual, que visa ao tratamento de formas avançadas da doença, sem interferir com a fisiopatologia da mesma. Lesões complexas, de difícil acesso, continuam a sê-lo, mesmo para os *stents* farmacológicos, que estão provando não ser, ainda, a solução para tais situações.

O tratamento clínico constitui parte fundamental da abordagem terapêutica da doença coronariana e é a forma mais abrangente de tratá-la. A abordagem medicamentosa dos vários fatores de risco, por exemplo, está sempre indicada, mesmo que o paciente seja submetido à revascularização percutânea ou cirúrgica.

Ensaio clínico publicado recentemente têm confirmado a eficácia do tratamento clínico como estratégia isolada de abordagem da doença coronariana estável. É o caso do estudo COURAGE<sup>16</sup>, que demonstrou que o tratamento clínico isolado não é inferior ao tratamento percutâneo associado ao tratamento clínico na abordagem da angina estável.

A mortalidade, a incidência de infarto do miocárdio e as hospitalizações foram iguais com as duas estratégias em dois anos, entre portadores de doença coronariana com diferentes fatores de risco, inclusive *diabetes mellitus*, com complexidade anatômica ampla, ou seja, desde portadores de lesão aterosclerótica única até aqueles com múltiplas lesões, com alto grau de obstrução, mas todos com quadro estável. A necessidade de reintervenção foi maior entre os pacientes alocados para o tratamento clínico isolado.

O que se pode afirmar é que diante de uma doença grave, com graus diversos de complexidade, as várias abordagens terapêuticas não se excluem, antes se complementam, diante do aspecto crônico e evolutivo que caracteriza o processo aterosclerótico.

**RESUMO DOS ESTUDOS AVALIADOS SOBRE OS STENTS FARMACOLÓGICOS**

| Estudos  | Participantes  | Intervenção   | Desfechos   | Resultados  |
|--|--|---|---|---|
| Stone <i>et al.</i> N Eng J Med (metanálise)       | N=1748 (sirolimus X metal)<br>N=3513 (paclitaxel X metal)                          | Stents com drogas X stents sem drogas ( <i>on label</i> )                                   | Trombose tardia, Infarto / mortalidade  | Maior incidência de trombose com stents farmacológicos. Mortalidade e infarto: igual  |
| Mauri <i>et al.</i> (metanálise)                   | N=2278 c/ drogas<br>N=2267 s/ drogas sirolimus/paclitaxel                          | Stents com drogas X stents sem drogas ( <i>on label</i> )                                   | Trombose tardia (critérios ARC)   | Resultados semelhantes  |
| Spaulding <i>et al.</i> (metanálise)               | N= 1748 Sirolimus X metal  | Stent c/ Sirolimus X stents metal ( <i>on label</i> )                                       | Mortalidade, infarto miocárdio, trombose tardia   | Resultados iguais (diabéticos: > mortalidade c/ sirolimus)  |
| Ellis <i>et al.</i> (Metanálise)                   | N= 3445 Paclitaxel X Metal   | Stent c/ paclitaxel X stents metal ( <i>on label</i> )                                      | Trombose tardia   | Trombose precoce igual nos 2 grupos<br>Trombose tardia + comum com paclitaxel   |
| Kastrati <i>et al.</i> (metanálise)                | N= 4958<br>Sirolimus= 2486<br>Metal = 2472   | Stent c/ Sirolimus X stents metal ( <i>off label</i> )                                      | Morte; morte ou infarto, morte ou infarto ou reintervenção, trombose tardia   | Riscos de morte e infarto igual nos dois grupos. Índice de reintervenção mais alto com stents de metal. Trombose tardia maior com sirolimus |
| Lagerqvist <i>et al.</i> "coorte sueca"            | N= 6033 (stents farmacológicos – sirolimus/ paclitaxel<br>N= 13 738 (stents metal) | Stents farmacológicos X stents metal ( <i>on label</i> e <i>off label</i> )                 | Composto de morte e infarto não-fatal até 6 meses e após 6 meses até 3 anos   | Até 6 meses: igual<br>Após 6 meses: incidência maior de morte e infarto com stents farmacológicos   |
| Daemen <i>et al.</i> (coorte de Rotterdam e Berna) | N= 8146  | Stents farmacológicos<br>Follow up de mais de 3 anos ( <i>on label</i> e <i>off label</i> ) | Trombose angiográfica   | 0,6 % ao ano de risco de trombose tardia (principal// em diabéticos e após SCA)   |
| Beohar <i>et al.</i> (coorte prospectiva)          | N= 5541<br><i>on label</i> = 2953<br><i>off label</i> = 2588                       | Stents farmacológicos indicações <i>on label</i> X indicações <i>off label</i>              | Desfecho de efetividade: nova revascularização. Desfecho de segurança: composto de morte, infarto e trombose hospitalar, até 30 dias e até 1 ano) | Indicações <i>off label</i> cursaram com risco mais alto de trombose, infarto e morte nos 3 momentos  |
| Win <i>et al.</i> (observacional)                  | N= 3323  | Stents farmacológicos indicações <i>on label</i> X <i>off label</i>                         | Composto de morte, infarto do miocárdio e nova revascularização (hospitalar e até um ano). Trombose <i>intra-stent</i>                            | Piores resultados com indicações <i>off label</i> , nos 2 momentos. Maior incidência de trombose nas indicações <i>off label</i>            |
| Nordmann <i>et al.</i> (metanálise)                | N= 8221  | Stents farmacológicos X stents de metal ( <i>on label</i> e <i>off label</i> )              | Mortalidade (total cardíaca e não-cardíaca)   | Mortalidade semelhante nos dois grupos  |

O estudo COURAGE<sup>16</sup>, com metodologia apropriada, dá sustentação ao tratamento medicamentoso, em que pese às dificuldades de adesão por parte dos pacientes. Ao clínico, esse estudo assegura que a op-

ção inicial por um tratamento não-invasivo para os casos de angina estável é adequada. Obviamente, e tendo sempre em mente o curso crônico e potencialmente evolutivo da doença aterosclerótica, em mo-

mentos posteriores poderá haver a necessidade de intervenção percutânea ou mesmo cirúrgica, sobretudo quando houver mudança do quadro clínico ou comprometimento importante da qualidade de vida.

Neste contexto, ao se optar pela intervenção percutânea para tratamento de um paciente, há que se considerar os riscos de reestenose e necessidade de nova revascularização associados ao *stents* de metal não-farmacológicos confrontados com os riscos de trombose tardia e suas conseqüências prováveis, associados aos *stents* farmacológicos.

Tendo em vista o substrato anatômico da trombose relacionada aos *stents* recobertos com drogas e seu caráter persistente, o clínico, ao indicar um desses dispositivos, terá que lidar com uma situação de grande imprevisibilidade, cujo risco, embora não muito alto (0,6 %), prolonga-se indefinidamente.

A literatura atualmente disponível mostra que a relação custo-benefício não é favorável ao uso de *stents* farmacológicos.

Nas situações de uso irrestrito dos *stents* farmacológicos em lesões e condições clínicas complexas, que preponderam na prática, há riscos mais altos de trombose, com maior incidência de infarto do miocárdio e morte.

Todas estas observações levam à conclusão de que o uso dos *stents* farmacológicos, nas versões hoje disponíveis, eluídos em sirolimus ou em paclitaxel, é uma prática cujos benefícios, segurança e relação custo-benefício são, no mínimo, questionáveis.

## REFERÊNCIAS

- Lüscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC, *et al.* Drug-eluting *stent* and coronary thrombosis biological mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2007; 115:1051-8.
- Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal *stents* in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2006; 27:2784-814.
- Cardoso CO, Quadros AS, Mattos LA, Gottschall CA, Sarmiento-Leite RE, Marin-Neto JA. Perfil de uso dos *stents* farmacológicos no Brasil: dados da Central Nacional de Intervenções Cardiovasculares(CENIC). *Arq Bras Cardiol*. [online]. 2007; 89:356-61. [Citado em 12 maio 2008]. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_pdf&pid=S0066782X2007001800002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S0066782X2007001800002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
- Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting *stents* with bare-metal *stents*. *N Engl J Med*. 2007; 356:989-97.
- Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, *et al.* Safety and efficacy of sirolimus and paclitaxel-eluting coronary *stents*. *N Engl J Med* 2007; 356:998-1008.
- Camenzind E, Steg PG, Wijns W. *Stent* thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting *stents*. a cause for concern. *Circulation*. 2007; 115:1440-55.
- Ellis SG, Colombo A, Grube E, Popma J, Koglin J, Dawkins KD, *et al.* 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; 49:1043-51.
- Schwartz RS, Chronos NA, Virmani RJ. Preclinical restenosis models and drug-eluting *stents*: still important, still much to learn. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44:1373-85.
- Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, *et al.* Early and late coronary *stent* thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting *stents* in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet*. 2007; 369:667-78.
- Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, Nilsson T, Wallentin L; SCAAR Study Group. Long-term outcomes with drug-eluting *stents* versus bare-metal *stents* in Sweden. *N Engl J Med*. 2007; 356:1009-19.
- Shiode N, Shirota K, Goto K, Sairaku A, Mikami S, Kato Y, *et al.* Comparison of long-term angiographic follow-up after sirolimus-eluting *stent* and bare-metal *stent* implantation. *Intern Med*. 2008; 47:201-4.
- McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong ATL, Kinnaird T, *et al.* Late thrombosis in drug-eluting coronary *stents* after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*. 2004; 364:1519-21.
- 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; 356:1020-9.
- Beohar N, Davidson CJ, Kip KE, Goodreau L, Vlachos HA, Meyers SN, *et al.* Outcomes and complications associated with off-label and untested use of drug-eluting *stents*. *JAMA*. 2007; 297:1992-2000.
- Win HK, Caldera AE, Maresh K, Lopez J, Rihal CS, Parikh MA, *et al.* Clinical outcomes and *stent* thrombosis following off-label use of drug-eluting *stents*. *JAMA*. 2007; 297:2001-9.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, *et al.* Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Eng J Med*. 2007; 356:1503-16.