



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

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

[MARCO ANTÓNIO AGUIAR RAMALHO]

***[A PROBLEMÁTICA DOS STENTS
FARMACOLÓGICOS VERSUS STENTS METÁLICOS
NO CONTEXTO DA ANGIOPLASTIA PRIMÁRIA-
RESULTADOS A UM ANO]***

[ARTIGO CIENTÍFICO]

ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

[LINO GONÇALVES]

[ROGÉRIO TEIXEIRA]

[MARÇO/2012]

Índice

<i>Abstract</i>	1-2
Introdução	2-4
Métodos	4-5
Resultados	6-11
Discussão	12-17
Conclusão	18
Agradecimentos	18
Bibliografia	19-23

A problemática dos *stents* metálicos versus *stents* farmacológicos no contexto de angioplastia primária – resultados a um ano

Marco Ramalho*

*Aluno do 6º Ano do Mestrado Integrado em Medicina da Universidade de Coimbra

ABSTRACT

Os *stents* farmacológicos demonstram benefício quando comparados com os *stents* metálicos na redução da reestenose e revascularização da lesão alvo. Na doença coronária instável, especificamente no enfarte agudo do miocárdio com supra desnivelamento do segmento ST, devido à reduzida informação disponível, mantém-se a necessidade de prosseguir com a recolha de dados sobre o resultado a longo prazo das intervenções percutâneas com *stents*.

Objetivos: Determinação do impacto prognóstico dos *stents* farmacológicos versus metálicos no contexto da angioplastia primária.

População e resultados: Foram incluídos 335 doentes submetidos a angioplastia primária num laboratório de hemodinâmica, entre 2006 e 2008. A idade média da população era de 65,9 ±13,2 anos e o género masculino representava 64,2% do total de indivíduos estudados. Os doentes foram divididos em dois grupos consoante o único tipo de *stent* implantado: grupo A (*stents* metálicos) n=120; grupo B (*stents* farmacológicos) n=215. Foi realizado um seguimento clínico de um ano com estratificação prognóstica pelo tipo de *stent* utilizado, tendo sido considerados diferentes resultados. Foram identificados os preditores para a utilização de cada tipo de *stent*. A taxa de mortalidade ao fim de 12 meses foi de 5,2% contra

7,3% ($p=0,47$) e a taxa de revascularização da lesão alvo de 4,7% contra 4,2% ($p=0,86$), respetivamente para *stents* farmacológicos e *stents* metálicos.

Conclusão: Na população estudada o prognóstico intra hospitalar e no final do primeiro ano não foi significativamente influenciado pelo tipo de *stent* utilizado.

Palavras-chave: *stents* farmacológicos; *stents* metálicos; reestenose; revascularização da lesão alvo; angioplastia primária

INTRODUÇÃO

No contexto do enfarte agudo do miocárdio com supra desnivelamento do segmento ST (EAMcST) a angioplastia primária permanece a terapêutica de eleição para a revascularização miocárdica (Brodie et al 2011). A cardiologia de intervenção evoluiu da angioplastia primária convencional com balão para o uso de *stents* metálicos (SM) e farmacológicos (SF). A evolução no tratamento permitiu uma redução progressiva nas complicações a breve prazo, incluindo a trombose imediata, e uma diminuição na reestenose a curto e longo prazos (Buja L. M. 2009).

A trombose dos *stents* surgiu com a introdução dos SM e foi uma das complicações mais frequentes no início da era dos *stents*. A mortalidade associada à trombose dos *stents* é elevada, situada dentro de uma faixa entre 25 e 40%. Melhorias no design dos *stents*, ratio *stent*/artéria, e nos métodos de implantação permitiram reduzir a taxa de trombose dos *stents* (Montalescot et al 2009).

Por sua vez, os SF têm surgido como uma das tecnologias mais promissoras no campo da cardiologia de intervenção dos últimos anos, devido à redução significativa da reestenose em relação aos SM convencionais (Ostovan et al 2010). Os SF foram inicialmente testados em lesões e pacientes favoráveis, mas muito rapidamente o seu uso expandiu-se para lesões

mais complexas, tais como oclusões totais, reestenose, e/ou pacientes diabéticos. A utilização dos SF tem demonstrado uma importante redução na revascularização da lesão alvo, em comparação com os SM (19% versus 5% por ano), com a maioria dos eventos registrados a ocorrerem logo no primeiro ano (Ruiz-Nodar et al 2009). Assim, a intervenção coronária percutânea que utiliza os SF tem sido aceita como a opção mais efetiva no tratamento *de novo* na doença arterial coronária, quer no contexto de doença coronária estável ou instável (Onuma et al 2009).

Contudo, outro fator a ter em conta nesta abordagem é a maior incidência da trombose tardia dos *stents* em pacientes tratados com SF, atribuída ao atraso da reendotelização, à maior complexidade das lesões coronárias, e à descontinuação da terapêutica antiagregante. Este evento, frequentemente associado às causas referidas anteriormente, pode ter consequências potencialmente letais. A trombose tardia dos SF pode ocorrer após o primeiro ano e conseqüentemente reduzir os seus benefícios, substituindo assim o entusiasmo inicial pelos SF devido à preocupação crescente de um maior risco de morbidade e mortalidade (Kastrati et al (2007).

De referir, que a bifurcação das lesões representa o tendão de Aquiles no que diz respeito ao tratamento percutâneo, normalmente caracterizado pelo maior risco de reestenose do que em outros locais de lesão. A localização da lesão, no entanto, não é técnica nem clinicamente relevante quando é preferida a cirurgia convencional, entenda-se bypass coronário (Tamburino et al 2009).

O uso de *stents* coronários tornou-se a terapia preferida na intervenção percutânea de EAMcST. Infelizmente, a trombose do *stent* tem sido uma complicação mais frequente em pacientes EAMcST do que em outros casos de “stenting” eletivo, quer seja com *stent* farmacológico ou metálico (Brodie et al 2011).

Os desafios futuros incluem o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que promovam a cobertura endotelial ou o desaparecimento precoce da estrutura do *stent*, como os mais recentes *stents* bio absorvíveis.

Dada a existência de dúvidas sobre o eventual benefício e necessária segurança dos *stents* farmacológicos e metálicos pretende-se com este estudo determinar o seu impacto prognóstico no contexto da angioplastia primária.

MÉTODOS

Estudo prospetivo, longitudinal e contínuo de 335 doentes submetidos a angioplastia primária num laboratório de hemodinâmica, entre 2006 e 2008. Os doentes foram divididos em dois grupos consoante o único tipo de *stent* implantado: grupo A (SM) n=120; grupo B (SF) n=215.

De acordo com a definição universal de enfarte do miocárdio, o diagnóstico é feito de acordo com os marcadores de necrose do miocárdio (troponina I) acima do percentil 99, combinado com evidência clínica de isquémia do miocárdio. O EAMcST foi definido como dor do peito do tipo anginoso (*angina pectoris*), em conjunto com elevação *de novo* do segmento ST em duas derivações contíguas.

Todas as intervenções foram realizadas de acordo com as normas da Instituição e segundo as diretrizes nacionais e internacionais de intervenção percutânea.

Ao especialista coube decidir o tipo de *stent* a ser implantado, bem como a estratégia final do procedimento, incluindo a realização de pré e pós dilatação, uso de inibidores de glicoproteína IIb/IIIa e antiagregantes plaquetários.

Foram analisados os processos de internamento hospitalar, desde dados demográficos, clínicos, eletrocardiográficos, ecocardiográficos e laboratoriais, a terapia prescrita durante o

internamento, o tipo e ocorrência de complicações intra-hospitalares, tratamento no laboratório de hemodinâmica, duração do internamento e medicação à saída.

Foi realizado um seguimento clínico de um ano, por telefone ou através de consulta do processo hospitalar, tendo sido consideradas diferentes variáveis: morte, enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, angina instável, revascularização da lesão alvo, e o resultado combinado denominado de MACE (morte de causa cardiovascular, enfarte não letal, internamento por angina instável, ou intervenção coronária percutânea urgente).

Objetivo primário

O objetivo primário desta análise foi a comparação das taxas obtidas de mortalidade, revascularização da lesão alvo, MACE e re-enfarte entre os dois grupos, durante o período de 12 meses.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram apresentadas como média \pm desvio padrão, e foi utilizado o teste T de Student para comparação. As variáveis categóricas foram expressas em frequências absolutas e percentuais, e o teste do Qui-Quadrado foi utilizado para comparar os grupos. Construíram-se curvas de Kaplan-Meier para avaliar a sobrevida cumulativa e os grupos foram comparados pelo teste de log rank. A análise do período de acompanhamento começou logo após a alta hospitalar e terminou 12 meses depois. Foi construído um modelo de regressão logística multivariada para a identificação dos preditores da utilização de SM, assim como para o objetivo primário do estudo, baseado num nível de significância de 0,05 na análise univariada. Um valor de $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. A análise estatística foi realizada usando o SPSS versão 15 (SPSS Inc., Chicago, IL).

RESULTADOS

A idade média da população situava-se nos $65,9 \pm 13,2$ anos e o sexo masculino representava 64,2% do total de indivíduos estudados.

Os doentes dos dois grupos estudados apresentavam características clínicas e angiográficas de base sem diferenças significativas, conforme demonstrado nas tabelas I e II.

Tabela I – Características clínicas de base da população estudada				
	População total	A – Stents metálicos	B – Stents farmacológicos	P valor
Número de pacientes	335	120	215	
Sexo masculino (%)	215/335 (64.2)	80/120 (66.7)	170/215 (79.1)	0.012
Idade*	65.9 ± 13.2	71.0 ± 13.6	63.1 ± 12.1	<0.001
Dor ao balão, horas*	4.6 ± 2.7	4.7 ± 2.7	4.5 ± 2.7	0.44
Fração de ejeção ventricular esquerda, %*	57.4 ± 15.0	56.9 ± 15.3	57.7 ± 14.9	0.70
Factores de risco (%)				
Diabetes	69/335 (20.6)	31/120 (25.8)	38/215 (17.7)	0.077
Dislipidemia	161/328 (49.1)	47/119 (39.5)	114/209 (54.5)	0.009
Hipertensão	200/333 (60.1)	69/120 (57.5)	131/213 (61.5)	0.47
Hábitos tabágicos correntes	86/335 (25.7)	19/120 (15.8)	67/215 (31.2)	0.002
História cardiovascular (%)				
Enfarte prévio	25/335 (7.5)	10/120 (8.3)	15/215 (7.0)	0.65
PCI prévio	15/335 (4.5)	2/120 (1.7)	13/215 (6.0)	0.063
CABG prévio	4/335 (1.2)	0/120 (0.0)	4/215 (1.9)	0.13
Trombose prévia	22/335 (6.6)	7/120 (5.8)	15/215 (7.0)	0.69
Medicação prévia (%)				
Aspirina	185/335 (55.2)	62/120 (51.7)	123/215 (57.2)	0.33
Anti-plaquetário alternativo	42/335 (12.5)	15/120 (12.5)	27/215 (12.6)	0.99
Antagonista oral Vitamina K	4/334 (1.2)	2/119 (1.7)	2/215 (0.9)	0.55
Bloqueador beta	51/335 (15.2)	10/120 (8.3)	41/215 (19.1)	0.009
IECA	58/335 (17.3)	21/120 (17.5)	37/215 (17.2)	0.76
Estatinas	47/332 (14.2)	14/120 (11.7)	33/212 (15.6)	0.33
*(Média, desvio-padrão), PCI – Intervenção coronária percutânea, CABG – bypass coronário				

Quanto às características clínicas (tabela I) salienta-se: uma maior percentagem de indivíduos do género masculino que recebeu SF (12,4% [79,1% vs 66,7%] $p=0,012$) e uma média de idades mais elevada em indivíduos com SM (7,9 anos [$p<0,001$]); menor incidência de dislipidemia (15% [54,5% vs 39,5%] $p=0,009$) e hábitos tabágicos correntes (15,4%

[31,2% vs 15,8%] $p=0,002$) no grupo SM; o grupo SF é o único grupo com antecedentes de bypass coronário e também aquele com maior percentagem de indivíduos medicados com bloqueadores beta (10,8% [19,1% vs 8,3%] $p=0,009$).

Tabela II - Características angiográficas de base da população estudada				
	População total	A – Stents metálicos	B - Stents farmacológicos	P value
Dados Laboratório Cateterismo				
Número de vasos				
Um vaso (%)	299/335 (89.3)	111/120 (92.5)	188/215 (87.4)	0.15
Dois vasos (%)	30/335 (9.0)	7/120 (5.8)	23/215 (10.7)	0.14
Três vasos (%)	6/335 (1.8)	2/120 (1.7)	4/215 (1.9)	0.90
Número de angioplastias				
Um PCI (%)	215/335 (64.2)	74/120 (61.7)	141/215 (65.6)	0.47
Dois PCIs (%)	81/335 (24.2)	31/120 (25.8)	50/215 (23.3)	0.59
Três ou mais PCIs (%)	39/335 (11.6)	15/120 (12.5)	24/215 (11.2)	0.71
ACD lesada (%)	116/335 (34.6)	56/120 (46.7)	60/215 (27.9)	0.001
ACDAE lesada (%)	181/335 (54.0)	44/120 (36.7)	137/215 (63.7)	<0.001
Cx lesada (%)	35/335 (10.4)	18/120 (15.0)	17/215 (7.9)	0.042
Doença multivaso (%)	149/335 (44.5)	47/120 (39.2)	102/215 (47.4)	0.14
Tratamento multivaso (%)	24/335 (7.2)	10/120 (8.3)	14/215 (6.5)	0.54
Aspiração de trombos (%)	27/335 (8.1)	15/120 (12.5)	12/215 (5.9)	0.026
Lesão culpriet				
Diâmetro vaso, cm*	3.0 ± 0.6	3.3 ± 0.73	2.9 ± 0.46	<0.01
Comprimento lesão, cm*	14.9 ± 5.3	15.4 ± 4.9	14.7 ± 5.5	0.49
C – Tipo de lesão (%)	269/335 (80.3)	104/120 (86.7)	165/215 (76.7)	0.029
Bifurcação (%)	22/335 (6.6)	6/120 (5.0)	16/215 (7.4)	0.39
Reestenose do stent (%)	11/335 (3.3)	2/120 (1.7)	9/215 (4.2)	0.22
Fluxo TIMI pré PCI**	0 (0 – 2)	0 (0 – 2)	0 (0 – 3)	0.06
Fluxo TIMI pós PCI**	3 (3 – 3)	3 (3 – 3)	3 (3 – 3)	0.58
Oclusão do vaso (%)	217/335 (60.0)	88/120 (73.3)	129/215 (60.0)	0.014
Estenose pré PCI (%)*	95.5 ± 8.6	97.6 ± 6.5	96.9 ± 7.0	0.34
Estenose pós PCI (%)*	0.87 ± 8.9	5.3 ± 21.9	1.4 ± 10.6	0.026
Diâmetro stent, cm*	3.1 ± 0.51	3.7 ± 4.3	3.0 ± 0.5	0.74
Comprimento stent, cm*	19.9 ± 5.6	19.7 ± 5.4	19.0 ± 5.9	0.30
PCI sem sucesso (%)	16/335 (4.8)	11/120 (9.2)	5/215 (2.3)	0.005
“Stenting” directo (%)	93/333 (27.9)	34/119 (28.6)	59/214 (27.6)	0.85
Pressão máxima de insuflação, mmHg*	14.8 ± 1.8	14.9 ± 2.3	15.4 ± 2.3	0.05
*(Média ± desvio padrão), ** (Média), ACD – artéria coronária direita, ACDAE – artéria coronária descendente anterior esquerda, Cx – artéria coronária circunflexa, TIMI - <i>thrombolysis in myocardial infarction</i> , PCI - Intervenção coronária percutânea				

Quanto às características angiográficas basais (tabela II) salienta-se que a grande maioria dos indivíduos tratados apresentava lesão de um só vaso, com cerca de dois terços dos pacientes submetidos a uma intervenção percutânea, enquanto um quarto foi submetido a duas intervenções. No grupo SM observou-se uma incidência mais elevada de lesão na artéria coronária direita (18,8% [46,7% vs 27,9%] $p=0,001$) e artéria coronária circunflexa (7,1% [15% vs 7,9%] $p=0,042$); uma taxa mais elevada de aspiração de trombos (6,6% [12,5% vs 5,9%] $p=0,026$), oclusão do vaso (13,3% [73,3% vs 60%] $p=0,014$), e PCI sem sucesso (6,9% [9,2% vs 2,3%] $p=0,005$). No grupo SF registou-se uma maior percentagem de lesão na artéria coronária descendente anterior esquerda (27% [63,7% vs 36,7%] $p<0,001$).

Período de internamento

O sucesso do procedimento foi de 89,6%, sem grandes intercorrências durante o período de internamento hospitalar, tendo sobrevivido 300 pacientes. Neste período foram avaliados, para além da mortalidade, o uso de ventilação mecânica, ocorrência de choque cardiogénico e necessidade de terapêutica inotrópica.

Tabela III – Resultados clínicos durante o período de internamento				
	População total	A – Stents metálicos	B - Stents farmacológicos	P valor
Mortalidade intra hospitalar (%)	35/335 (10.4)	17/120 (14.2)	18/215 (8.4)	0.096
Ventilação mecânica (%)	19/335 (5.7)	7/120 (5.8)	12/215 (5.6)	0.92
Choque cardiogénico (%)	41/335 (12.2)	18/120 (15.0)	23/215 (10.7)	0.25
Terapêutica inotrópica (%)	42/335 (12.6)	18/120 (15.0)	24/215 (11.2)	0.29

Na tabela IV estão indicados os dados referentes aos preditores para o uso de *stents* metálicos. O aumento da idade e um diâmetro crescente do vaso foram preditores independentes para o uso de SM.

Tabela IV – Preditores para stents metálicos			
	X ²	IC 95%	P valor
Idade (por cada 10 anos)	1,80	1,20 – 2,70	0,004
Diâmetro do vaso (por cada 0,5 mm)	2,28	1,43 – 3,64	0,001
Lesão <i>culprit</i> coronária direita	0,34	0,26 – 1,59	0,34
Género masculino	0,33	0,16 – 1,84	0,33
C – statistics 0,77; P valor Hosmer Lemeshow 0,43			

Seguimento clínico

Na população de 197 indivíduos com SF registou-se uma taxa de mortalidade de 5,2%, que corresponde a cerca de 10 mortes. Na população de 103 indivíduos com SM observou-se uma taxa de mortalidade de 7,3%, que corresponde a cerca de 8 mortes. Sem significado estatístico ($p=0,47$).

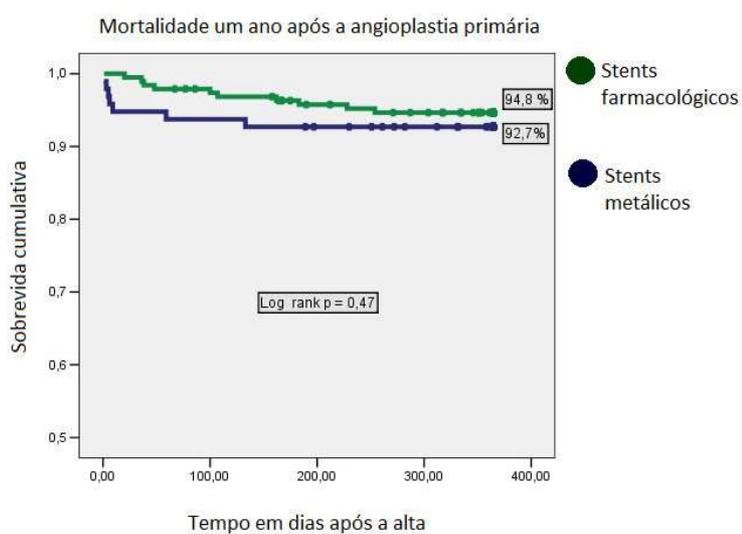


Ilustração 1

No grupo SF obteve-se uma taxa de revascularização de 4,7%, com cerca de 9 indivíduos afetados. No grupo SM registou-se uma taxa semelhante de 4,2%, que corresponde a cerca de 4 indivíduos afetados. Não relevante estatisticamente ($p=0,86$).

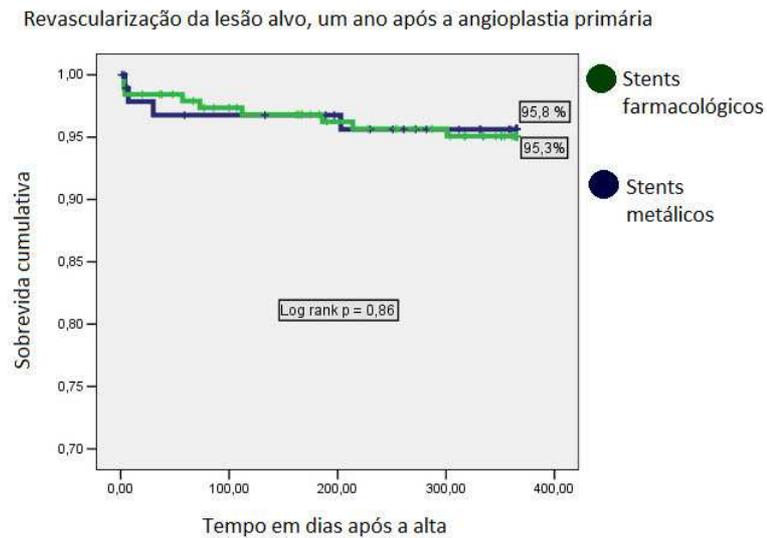


Ilustração 2

As taxas obtidas de MACE para ambos os grupos foram relativamente mais elevadas do que as restantes variáveis em análise, ou seja uma taxa de 16,8% para o grupo SF versus uma taxa de 15,6% para o grupo SM. Isto corresponde a um número de indivíduos atingidos por este fenómeno de 33 para o grupo SF, e de 16 para o grupo SM. Sem significado estatístico ($p=0,86$).

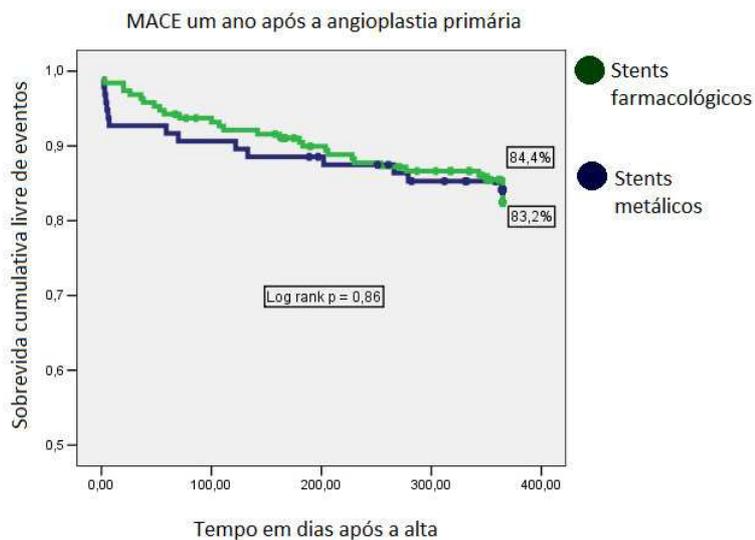


Ilustração 3

No grupo SF observou-se uma taxa de re-enfartes de 5,2% versus uma taxa de 2,6% no grupo SM. No grupo SF o número de indivíduos afetados foi cerca de 10, enquanto no grupo SM foi cerca de 3. Não relevante estatisticamente ($p=0,25$).

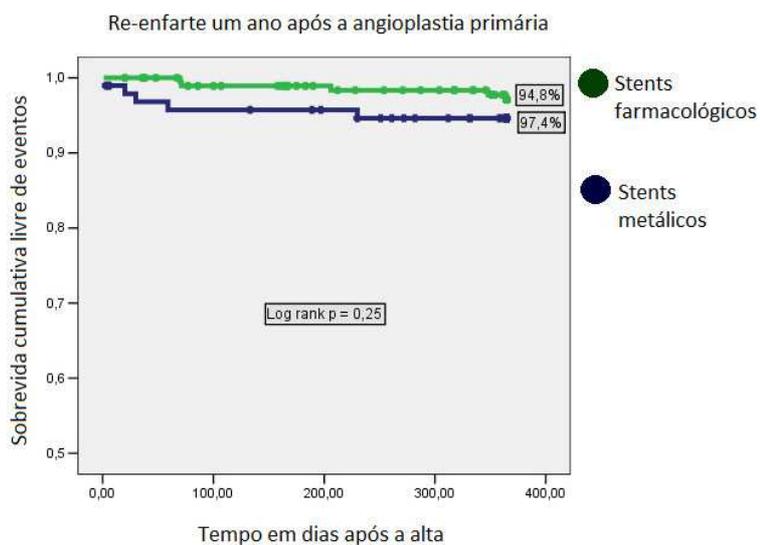


Ilustração 4

DISCUSSÃO

O presente estudo destinou-se a fazer o seguimento clínico de pacientes com enfarte do miocárdio com supra desnivelamento do segmento ST (EAMcST), durante um período de 12 meses, submetidos a tratamento com um dos dois tipos de *stents* atualmente utilizados, SM e SF. Esta análise não mostrou benefício a longo prazo do uso de SF relativamente aos SM. Os dados recolhidos demonstraram que a utilização de SF obteve taxas equivalentes de mortalidade, reenfarte, revascularização da lesão alvo (RLA) e eventos cardíacos adversos major (MACE) comparáveis à utilização de SM.

De modo a estabelecer uma ampla e global compreensão de todas as variáveis envolvidas, é fundamental analisar os resultados obtidos com os dados de demais estudos clínicos e meta-análises que partilhem dos mesmos objetivos.

Segundo *Ben-Dor et al* dados obtidos de muitos estudos controlados e randomizados e meta-análises indicam que os SF não fornecem uma vantagem sobre os SM no que diz respeito à morte ou enfarte do miocárdio recorrente. No entanto, eles dão suporte à conclusão de que a necessidade de repetidas revascularizações é reduzida pelo uso de SF neste subgrupo de pacientes. Além disso, estas conclusões são reforçadas pelos resultados das meta-análises de pacientes EAMcST. Contudo, deve reconhecer-se que a maioria destes estudos envolveram um pequeno a moderado número de pacientes, e em muitos, o protocolo obrigava à realização de angiografias de rotina.

Ao contrário das outras séries o nosso grupo não demonstrou diferenças no que diz respeito à taxa de revascularização. Logo, este conceito de trombose tardia é muito importante e o nosso estudo de facto não esteve programado para esse resultado, porque o seguimento clínico foi de um ano.

Inicialmente, aquando da introdução dos SF em 2002, uma meta-análise de 14 estudos controlados e randomizados relataram um risco cinco vezes maior de trombose muito tardia

do *stent* no caso dos SF comparativamente aos SM (Ben-Dor et al 2011). Posteriormente, uma série de publicações levantaram a preocupação de que os SF podem, a longo prazo, ter uma maior taxa de morte ou enfarte do miocárdio, causada por uma trombose tardia (até 1 ano) ou muito tardia (mais de 1 ano) do *stent*.

No estudo HORIZONS-AMI (Stone et al 2011), o maior estudo prospectivo randomizado de pacientes EAMcST, o benefício a 12 meses dos SF, em comparação com os SM, ficou limitado a uma redução modesta na isquemia provocada pela RLA (4,5% vs 7,5% para SF vs SM, respectivamente). Entre os pacientes com baixo risco de reestenose (excluindo aqueles com um diâmetro do vaso de referência inferior ou igual a 3 mm, extensão da lesão superior ou igual a 30 mm, ou diabetes mellitus tratada com insulina), não foi observada nenhuma diferença na RLA ao fim de 12 meses entre SF e SM. Paralelamente, *Kaltoft et al* relatou uma maior taxa de mortalidade cardíaca em pacientes EAMcST utilizando SF em vez de SM, ao final de 3 anos.

No estudo clínico BASKET (Rocca et al 2007) os investigadores procuraram examinar o impacto sobre a prática de “stenting” coronário, baseando as questões clínicas de cada estudo sobre as conclusões do estudo anterior. A sua relevância foi reconhecida por publicações nas principais revistas médicas, assim como o seu impacto nas guidelines americanas e europeias (N.I.C.E.) e na investigação dos SF.

Os SF mostraram ser eficazes ao reduzir a RLA em 43% sem diferenças significativas nas taxas de morte/enfarte do miocárdio entre os pacientes com SF ou SM. No entanto, os custos dos SF eram tão altos que o custo-eficácia para o total de pacientes da população, não foi atingida (Pfisterer et al 2011).

A principal conclusão do estudo BASKET era de que se os SF de outrora fossem usados em todos os pacientes, então os SF não apresentavam custo-benefício em comparação

com os SM. A relação custo-benefício só poderia ser alcançada em certos subgrupos de pacientes com risco aumentado de reestenose.

Portanto, todos os pacientes BASKET que sobreviveram os seis meses iniciais foram seguidos por mais um ano, até 18 meses após o implante do *stent*. Os resultados globais foram semelhantes aos obtidos anteriormente. Apesar de uma taxa de RLA 35% menor em pacientes tratados com SF, os custos médios foram ainda assim significativamente maiores no grupo SF após os 18 meses. Análises efetuadas aos subgrupos revelaram diferenças significativas nas taxas de MACE entre os grupos SF e SM apenas em casos de alto risco, mas não em pacientes de baixo risco (Pfisterer et al 2011).

Para o estudo de longo curso da implantação de *stents* foi iniciado um novo estudo clínico, designado BASKET LATE, que resultou do acompanhamento por um período de 18 meses de eventos clínicos com observações surpreendentes. Embora a redução da RLA pelos SF em relação aos SM se tivesse mantido, obteve-se uma maior taxa de morte cardíaca não fatal em pacientes tratados com SF, comparativamente com pacientes tratados com SM (4,9% vs 1,3%) bastante significativa entre os 6 a 18 meses após o implante do *stent*. Uma análise detalhada mostrou que durante esse período de tempo, as trombozes tardias dos *stents* e eventos clínicos relacionados foram duas vezes mais frequentes após a implantação com SF do que com SM (2,6% versus 1,3%) (Pfisterer et al 2007).

Segundo Pfisterer et al as principais conclusões a reter baseiam-se no perigo de trombose tardia do *stent* associada a morte ou enfarte do miocárdio para além dos 6 meses após o implante com SF. Isto não foi observado após o implante com SM e pode estar relacionado com a interrupção da DAPT (dupla terapêutica anti-plaquetária). Embora a terapêutica anti-plaquetária dupla seja recomendada por um período de um mês após o implante com SM, é considerado como gold standard um período mínimo de um ano no caso dos SF.

A questão que se põe é se estarão os pacientes com síndromes coronárias agudas, particularmente enfarte do miocárdio com elevação do segmento ST, em maior risco de trombose tardia do *stent*?

Análises post mortem em pacientes EAMcST mostraram uma cicatrização atrasada dos vasos no local do *stent* após implantação de SF, logo um potencial fator para o aumento do risco de trombose do *stent* (Pfisterer et al 2011). As autópsias que têm sido realizadas para o estudo de SF trombosados, tem demonstrado uma extensa infiltração eosinofílica, característica de uma reação de hipersensibilidade. Da mesma forma, o exame histológico ao trombo aspirado no momento da intervenção coronária percutânea, mostra que a contagem de eosinófilos é dez vezes maior em amostras de trombose muito tardia dos SF em comparação com aqueles de pacientes vítimas de enfarte do miocárdio espontâneo ou trombose dos SM (Ben-Dor et al 2011). A má colocação do *stent*, talvez devido ao efeito local de outras drogas, pode desempenhar um papel na trombose tardia do *stent*.

Numa análise posterior da população BASKET, 210 pacientes EAMcST foram comparados com 323 pacientes com angina estável. De fato, após 3 anos de seguimento, foi encontrada uma maior taxa de trombose dos *stents* em pacientes EAMcST. Esta diferença ocorreu apenas a partir dos 6 meses após o implante do *stent*, em pacientes com SF, mas não naqueles com SM. Isto traduziu-se numa tendência para um maior número de eventos clínicos, por morte cardíaca/enfarte do miocárdio, seis meses depois dos pacientes EAMcST serem tratados com SF, mas não se tratados com SM. A taxa global de RLA foi significativamente menor nos pacientes com SF. No entanto, a diferença não foi significativa em pacientes tratados por enfarte do miocárdio com supra desnivelamento do segmento ST. Estas observações clínicas parecem confirmar os achados post mortem em que o atraso na cicatrização ocorre nos locais com SF, bem como em pacientes EAMcST. Assim, a

combinação dos dois fatores, ou seja implantação de SF e elevação do segmento ST podem resultar num aumento das taxas de trombose tardia do *stent*.

Nos dois anos de seguimento da porção EAMcST do registo GRACE, houve uma menor mortalidade intra-hospitalar no grupo SF, uma taxa de mortalidade semelhante nos 6 meses seguintes ao internamento, mas uma taxa de mortalidade significativamente maior dos 6 meses aos dois anos em pacientes tratados com SF (n=569), em comparação com os SM (n=1729). As taxas de sobrevivência após “stenting” com SF ou SM foram semelhantes para ambos na população em geral, assim como no grupo de EAMcST.

Uma recente meta-análise de 8 estudos com 2786 pacientes EAMcST não apresentou qualquer diferença nos eventos clínicos precursores de morte e enfarte agudo do miocárdio em pacientes de alto risco, especificamente, nos casos de enfarte agudo do miocárdio recorrente (Kastrati et al 2007). No entanto, a maioria dos estudos teve um acompanhamento limitado a um ano. Tal como sucede com o presente estudo.

Os resultados destas análises, em termos de equilíbrio económico para os serviços nacionais de saúde, são consistentes, e indicam que os SF não apresentam custo-benefício devido aos atuais preços praticados para a maioria dos pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea. Por sua vez, o uso dos SF pode ser eficaz em termos económicos se utilizado nos pacientes com um risco elevado de reestenose (Daemen et al 2009).

Situações clínicas favoráveis ao uso clínico de SM incluem: necessidade de cirurgia não eletiva; expectativa de baixa compliance à terapêutica anti-plaquetária dupla; intolerância/alergia à aspirina ou ao clopidogrel; risco de hemorragia; indicação para anticoagulação de longa duração.

Situações clínicas favoráveis ao uso clínico de SF incluem lesões específicas com alto risco de reestenose: lesões longas, vasos de pequena dimensão, oclusões crónicas totais, diabetes mellitus, reestenose do *stent* e doença da artéria principal esquerda não protegida.

Deve-se realçar que o acompanhamento clínico em diferentes estudos, meta-análises e registos varia de 1 ou 2 anos a 5 anos. Estas diferenças devem ser tidas em consideração quando se comparam estes estudos. Para além disso, pode haver diferenças importantes em termos de eficácia e segurança entre os diferentes tipos de SF, bem como entre SM. Nem todos os SF são iguais, assim como não são os SM (Daemen et al 2009).

Se a tendência de um benefício inicial verificado com alguns SF foi observada em vários estudos, noutros observou-se um valor elevado de morte e enfarte do miocárdio, que persistindo a longo prazo, por um período superior a cinco anos, poderão favorecer gradualmente alguns tipos de SM. A segurança a longo prazo dos SF nos pacientes EAMcST tem de ser tomada em consideração. Principalmente, e como exemplo, a cicatrização dos vasos nos casos de enfarte agudo do miocárdio é substancialmente mais lenta comparativamente com os casos de angina estável que receberam SF.

Espera-se e encoraja-se a análise dos mais recentes estudos publicados ou de próximos estudos desenhados especificamente com uma adequada e ampla base de trabalho de modo a clarificar o papel dos *stents* na doença coronária. Isto prende-se com a necessidade de fornecer respostas quanto à presença e magnitude da superioridade dos SF na redução da mortalidade, independentemente do seu efeito na revascularização.

Felizmente tem emergido vários e inovadores tipos de SF com a intenção de evitar as atuais limitações dos SF, os quais ficarão disponíveis nos próximos anos. Simultaneamente estão a ser investigadas uma ampla variedade de modificações à estrutura, revestimento, fármacos, e técnicas de libertação terapêutica. A eliminação da hiperplasia da íntima já não é o principal objetivo, mas sim o desenvolvimento de *stents* biocompatíveis e bioabsorvíveis que facilitem uma adequada endotelização (Daemen et al 2009).

CONCLUSÃO

Na população estudada no contexto de angioplastia primária, o prognóstico intra hospitalar e no final do primeiro ano não foi significativamente influenciado pelo tipo de *stent* utilizado.

Embora os SF tenham a capacidade de reduzir consistentemente as taxas de reestenose nos indivíduos em alto risco, e devam ser o tratamento de escolha na prevenção de tal consequência, os SM permanecerão uma alternativa viável e económica para o tratamento do enfarte do miocárdio com supra-desnívelamento do segmento ST.

AGRADECIMENTOS

Um especial agradecimento ao meu co-orientador Doutor Rogério Teixeira, e ao Professor Doutor Lino Gonçalves, meu professor de Cardiologia do 5º ano e orientador da Tese de Mestrado. O meu muito obrigado pela vossa simpatia e dedicação.

BIBLIOGRAFIA

- Abbott et al (2007) Unrestricted use of drug-eluting stents compared with bare-metal stents in routine clinical practice: findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. *JACC* 50:2029-2036
- Ben-Dor et al (2011) The Current Role of Bare-Metal Stents. *CIT* January/February: 40-46
- Brodie et al (2011) Very Late Stent Thrombosis After Primary Percutaneous Coronary Intervention With Bare-Metal and Drug-Eluting Stents for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC* 4(1):30-38
- Buja L. M. (2011) Vascular Responses To Percutaneous Coronary Intervention With Bare-Metal Stents and Drug-Eluting Stents: A Perspective Based on Insights From Pathological and Clinical Studies. *JACC* 57:1323-1326
- Burzotta et al (2008) Angiographic and clinical outcome of invasively managed patients with thrombosed coronary bare metal or drug-eluting stents: the OPTIMIST study. *Eur Heart J* 29:3011-3021
- Chorny et al (2010) Targeting stents with local delivery of paclitaxel-loaded magnetic nanoparticles using uniform fields. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(18):8346-8351
- Daemen et al (2009) Meeting Report ESC Forum on Drug Eluting Stents European Heart house, Nice, 27-28 September 2007. *Eur Heart J* 30:152-161

- Finn et al (2009) Drug eluting or bare metal stent for acute myocardial infarction: an issue of safety? *Eur Heart J* 30:1828-1830
- Fu-hai et al (2010) Clinical outcomes and cost-utility after sirolimus-eluting versus bare metal stent implantation. *Chin Med J* 123(20):2797-2802
- Hannan et al (2008) Drug-Eluting Versus Bare-Metal Stents in the Treatment of Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC* 1:129-135
- Hassan et al (2010) Late stent malposition risk is higher after drug-eluting stent compared with bare-metal stent implantation and associates with late stent thrombosis. *Eur Heart J* 31:1172-1180
- Kaiser et al (2010) Drug-Eluting versus Bare-Metal Stents in Large Coronary Arteries. *N Engl J Med* 363:2310-2319
- Kastrati et al (2007) Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 28:2706-2713
- Kremastinos et al (2010) Drug-Eluting Stents: Where Are We Today? *HJC* 51:287-289
- Lasave et al (2008) Stents Farmacológicos versus Não-Farmacológicos para o Tratamento de Pacientes Uniarteriais Portadores de Lesão em Artéria Descendente Anterior: Seguimento Clínico de Dois Anos. *Rev Bras Cardiol Invas* 16(1):24-30
- Lee et al (2011) Are Drug-Eluting Stents Safer and More Effective Than Bare-Metal Stents in Patients With Acute Myocardial Infarction? *Int Heart J* 52(2):78-83

- Li et al (2011) Comparison of drug-eluting stents with bare metal stents implantation for the treatment of acute ST-elevation myocardial infarction: 2-year clinical outcomes from single center registry. *Chin Med J* 124(6):825-830
- Montalescot et al (2009) Stent thrombosis: who's guilty? *Eur Heart J* 30:2685-2688
- Mukherjee, Debabrata (2008) Optimal treatment for in-stent restenosis after BMS-DES, coated balloon, or scalpel? *Eur Heart J* 29:1595-1596
- Ong et al (2006) Cost-effectiveness of the unrestricted use of sirolimus-eluting stents vs. bare metal stents at 1 and 2-year follow-up: results from the RESEARCH Registry. *Eur Heart J* 27:2996-3003
- Onuma et al (2009) MAHOBORA, first-in-man study: 6-month results of a biodegradable polymer sustained release tacrolimus-eluting stent in *de novo* coronary stenosis. *Eur Heart J* 30:1477-1485
- Ostovan et al (2010) The outcome of six-month clinical trial with eucatax paclitaxel eluting stent compared with eucastsflex bare metal stent in patients undergoing *de novo* coronary stenting. *Iranian Cardio Research J* 4(2):70-73
- Patel et al (2010) Pharmacoeconomical comparison of bare metal stent and drug eluting stent. *J. Chem. Pharm. Res.* 2(2):73-81
- Pfisterer et al (2006) Late Clinical Events After Clopidogrel Discontinuation May Limit the Benefit of Drug-Eluting Stents: An Observational Study of Drug-Eluting Versus Bare-Metal Stents. *JACC* 48:2584–2591

- Pfisterer et al (2009) Long-term benefit-risk balance of drug-eluting vs. bare-metal stents in daily practice: does stent diameter matter? Three year follow-up of BASKET. *Eur Heart J* 30:16-24
- Pfisterer et al (2011) Drug-eluting coronary stents in clinical practice: lessons from the «Basel Stent Kosten-Effectivitäts Trials» (BASKET). *Swiss Med Wkly* 141:13263
- Rocca et al (2007) Target stent use in clinical practice based on evidence from the Basel Stent Cost Effectiveness Trial (BASKET). *Eur Heart J* 28:719-725
- Rodriguez et al (2007) Late loss of early benefit from drug-eluting stents when compared with bare-metal stents and coronary artery bypass surgery: 3 years follow-up of the ERACI III registry. *Eur Heart J* 28:2118-2125
- Roiron et al (2006) Drug eluting stents: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart* 92:641-649
- Ruiz-Nodar et al (2009) Efficacy and safety of drug-eluting stent use in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 30:932-939
- Schulz et al (2009) Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J* 30:2714-2721
- Steg et al (2009) Mortality following placement of drug-eluting and bare-metal stents for ST-segment elevation acute myocardial infarction in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 30:321-329

Stone et al (2011) Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicenter, randomized controlled trial. *The Lancet* 377: 2193-2204

Suh et al (2011) Drug-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *IJTAHC* 27(1):11-22

Tamburino et al (2009) Are drug-eluting stents superior to bare-metal stents in patients with unprotected non-bifurcational left main disease? Insights from a multicenter registry. *Eur Heart J* 30:1171-1179

Vaknin-Assa et al (2010) Characterization and Clinical Outcomes of Drug-Eluting In-Stent Restenosis. *IMAJ* 12:273-276

Vlaar et al (2007) DES or BMS in acute myocardial infarction? *Eur Heart J* 28:2693-2694

Yeh et al (2011) Accounting for the mortality benefit of drug-eluting stents in percutaneous coronary intervention: a comparison of methods in a retrospective cohort study. *BMC Med* 9:78