



**JESUS REYES LIVERA**



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E ANGIOGRÁFICAS DE  
PACIENTES SUBMETIDOS À ANGIOPLASTIA TRANSLUMINAL  
CORONÁRIA COM IMPLANTE DE STENT FARMACOLÓGICO  
LIBERADOR DE PACLITAXEL E SIROLIMUS**

**Recife, 2008**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**Características Clínicas e Angiográficas de Pacientes  
Submetidos à Angioplastia Transluminal Coronária com  
Implante de Stent Farmacológico Liberador de Paclitaxel  
e Sirolimus**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre.

**Área de Concentração: Cardiologia/Cardiologia Intervencionista**

***MESTRANDO: JESUS REYES LIVERA***

***ORIENTADOR: Prof. Dr. EDGAR GUIMARÃES VICTOR***

**Recife, 2008**



**Livera, Jesus Reyes**

**Características clínicas e angiográficas de pacientes submetidos à angioplastia transluminal coronária com implante de Stent farmacológico liberador de paclitaxel e sirolimus / Jesus Reyes Livera. – Recife : O Autor, 2008.**

**96 folhas : il., fig., tab.;**

**Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Ciências da Saúde, 2008.**

**Inclui bibliografia e anexos.**

**1. Angioplastia Coronária. 2. Restenose Coronária. 3. Stents. 4. Trombose . 5. Sirolimus I. Título.**

**616.12  
617.413**

**CDU ( 2.ed.)  
CDD ( 22.ed.)**

**UFPE  
CCS2008-17**



**Características Clínicas e Angiográficas de Pacientes  
Submetidos à Angioplastia Transluminal Coronária com  
Implante de Stent Farmacológico Liberador de Paclitaxel  
e Sirolimus**

**JESUS REYES LIVERA**

Recife, 25 de março de 2008

**BANCA EXAMINADORA:**

**Prof. Dr. BRIVALDO MARKMAN FILHO**

**Prof. Dr. FERNANDO RIBEIRO MORAES NETO**

**Prof. Dr. JOSÉ AIRTON DE ARRUDA**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO****REITOR**

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

**VICE-REITOR**

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

**PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE****DIRETOR**

Prof. José Thadeu Pinheiro

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS****DIRETOR-SUPERINTENDENTE**

Prof. George da Silva Telles

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA**Prof<sup>a</sup>. Jocelene Tenório Godoi**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
MEDICINA INTERNA****COORDENADOR**

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

**VICE-COORDENADORA**Prof<sup>a</sup>. Ana Lúcia Coutinho Domingues**CORPO DOCENTE**Prof<sup>a</sup>. Ana Lúcia Coutinho DominguesProf<sup>a</sup>. Ângela Luzia Pinto Duarte

Prof. Antônio Roberto Leite Campelo

Prof<sup>a</sup>. Armele de Fátima Dornelas de Andrade

Prof. Brivaldo Markman Filho

Prof. Edgar Guimarães Victor

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Prof<sup>a</sup>. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof. Jair Carneiro Leão

Prof. José Ângelo Rizzo

Prof<sup>a</sup>. Luciane Soares de Lima

Prof. Lúcio Villar Rabelo Filho

Prof. Lurildo Cleano Ribeiro Saraiva



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**RELATÓRIO DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE JESUS REYES LIVERA, ALUNO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, TURMA INICIADA EM 2006 (DOIS MIL E SEIS)**

Às nove horas, do dia vinte e cinco de março de dois mil e oito, no Auditório do Prédio das Pós-Graduações do CCS, tiveram início, pelo Coordenador do Curso, Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto, os trabalhos de Defesa de Dissertação, do mestrando Jesus Reyes Livera, para obtenção do **Grau de Mestre em Ciências da Saúde** do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. A Comissão Julgadora eleita pelo Colegiado do Curso e homologada pelas Câmaras de Pesquisa e Pós-Graduação foi formada pelos professores: **Dr. Fernando Ribeiro de Moraes Neto**, na qualidade de Presidente, do Departamento de Cirurgia da UFPE, **Dr. José Airton de Arruda**, Pesquisador da UFES e **Dr. Brivaldo Markman Filho**, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE. A Dissertação apresentada versou sobre: **“Características Clínicas e Angiográficas de Pacientes Submetidos à Angioplastia Transluminal Coronária com Implante de Stent Farmacológico Liberador de Paclitaxel e Sirolimus”**, tendo como orientador o Prof. Dr. Edgar Guimarães Victor, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE. Após a explanação de 30 minutos feita pelo candidato, justificando a escolha do assunto, objetivos da Dissertação, metodologia empregada e resultados obtidos, ilustrados com diapositivos, foram realizadas as arguições pela Banca Examinadora, todos no tempo regulamentar e respondido pelo candidato. Ao término das arguições, a Banca avaliou em secreto e proferiu o seguinte resultado: “Aprovado”. Nada mais havendo a registrar, foram encerrados os trabalhos, do que, para constar, foi elaborado o presente relatório que vai assinado pelo Senhor Presidente e demais membros da Comissão Julgadora. Recife, 25 de março de 2008.

Prof. Dr. Fernando Ribeiro de Moraes Neto (Presidente)

Prof. Dr. José Airton de Arruda

Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho



---

## **DEDICATÓRIA**



À minha esposa **Flavia**, pelo amor e incentivo.

À minha mãe **Adela**, referencial de dignidade e dedicação à família.

Ao meu pai **Jesus**, pelo apoio.

Aos meus **irmãos, cunhadas e sobrinhos**, sempre presentes e unidos.

À minha sobrinha **Lívia**, sinônimo de confiança.

Aos meus amigos fiéis.



---

## **AGRADECIMENTOS**



À minha **esposa**, pelo apoio, paciência e aceitação, nos momentos em que precisei estar ausente.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Edgar Guimarães Victor**,  
Chefe do Serviço de Cardiologia do Hospital das Clínicas, pelas orientações,  
pelo apoio e dedicação.

Aos **Drs. Sérgio Montenegro, Celita Almeida, Fátima Lobo e Marcos Magalhães**, pela amizade e apoio.

Aos **colegas** do REALCOR-PROCARDIO, pela confiança e encaminhamento dos pacientes para intervenção.

Aos **colegas** do Mestrado, pelos momentos compartilhados.

Às **Dras. Silvia Montenegro e Ana Lúcia Coutinho**,  
pela realização da pré-banca.

À **Sra. Camila Sarteschi**, pela análise estatística e contribuição.

Às secretárias **Andréa Oliveira e Esmeralda Dantas**,  
pela disponibilidade.

Enfim, aos **pacientes**, sem os quais não seria possível o presente estudo, nem haveria motivo para ele.



# SUMÁRIO

<b>LISTA DE TABELAS E FIGURAS .....</b>	<b>XII</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>XIV</b>
<b>APRESENTAÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>3</b>
<b>ARTIGO DE REVISÃO.....</b>	<b>4</b>
<b>Segurança de stents coronários liberadores de fármacos. Safety of drug-eluting stents.....</b>	<b>4</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>5</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>7</b>
<b>APLICAÇÕES CLÍNICAS.....</b>	<b>8</b>
<b>Stent com sirolimus.....</b>	<b>9</b>
<b>Stent com paclitaxel.....</b>	<b>12</b>
<b>COMPARAÇÃO DIRETA ENTRE STENTS LIBERADORES DE SIROLIMUS E PACLITAXEL NOS PRINCIPAIS ESTUDOS RANDOMIZADOS.....</b>	<b>13</b>
<b>REESTENOSE CORONÁRIA.....</b>	<b>16</b>
<b>TROMBOSE PÓS-IMPLANTE DE STENT FARMACOLÓGICO.....</b>	<b>21</b>
<b>SEGURANÇA E EFICÁCIA DOS STENTS FARMACOLÓGICOS.....</b>	<b>25</b>
<b>RECOMENDAÇÕES ESTABELECIDAS PARA USO DE SF.....</b>	<b>27</b>
<b>INDICAÇÕES NÃO RECOMENDADAS PELOS FABRICANTES PARA O USO DE STENTS FARMACOLÓGICOS.....</b>	<b>27</b>
<b>Reestenose intra-stent-RIS.....</b>	<b>29</b>
<b>Oclusões crônicas.....</b>	<b>29</b>
<b>Lesões em bifurcação.....</b>	<b>29</b>
<b>Tronco de coronária esquerda.....</b>	<b>30</b>
<b>Enxertos venosos.....</b>	<b>30</b>



<b>Infarto agudo do miocárdio.....</b>	<b>31</b>
<b>Multiarteriais.....</b>	<b>31</b>
<b>TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA.....</b>	<b>33</b>
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>34</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>35</b>
<b>ARTIGO ORIGINAL.....</b>	<b>43</b>
<b>Características Clínicas e Angiográficas de Pacientes Submetidos à Angioplastia Transluminal Coronária com Implante de Stents Farmacológicos Liberadores de Paclitaxel e Sirolimus.....</b>	<b>43</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>44</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>45</b>
<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>46</b>
<b>MÉTODOS.....</b>	<b>47</b>
<b>Critérios de inclusão e exclusão.....</b>	<b>47</b>
<b>Stents utilizados.....</b>	<b>48</b>
<b>Medicações utilizadas.....</b>	<b>48</b>
<b>Angioplastia coronária.....</b>	<b>49</b>
<b>Análise angiográfica.....</b>	<b>51</b>
<b>Acompanhamento clínico.....</b>	<b>51</b>
<b>Definição de eventos cardíacos.....</b>	<b>52</b>
<b>Complicações vasculares.....</b>	<b>53</b>
<b>Análise estatística.....</b>	<b>53</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>54</b>
<b>Características gerais da população.....</b>	<b>54</b>
<b>Desfechos Finais do procedimento.....</b>	<b>59</b>
<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>63</b>
<b>LIMITAÇÕES.....</b>	<b>70</b>
<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>70</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>71</b>



<b>ANEXOS.....</b>	<b>77</b>
<b>ANEXO 1. Termo de Conhecimento Livre e Esclarecido.....</b>	<b>78</b>
<b>ANEXO 2. Ficha de Avaliação da Intervenção Percutânea.....</b>	<b>79</b>
<b>ANEXO 3. Comitê de Ética em Pesquisa.....</b>	<b>80</b>
<b>ANEXO 4. ARQUIVOS BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA – NORMAS PARA PUBLICAÇÃO.....</b>	<b>81</b>
<b>ANEXO 5. INSTRUÇÕES AOS AUTORES DA REVISTA BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA INVASIVA.....</b>	<b>89</b>
<b>Normatização da Dissertação.....</b>	<b>96</b>



# LISTA DE TABELAS E FIGURAS

## ARTIGO DE REVISÃO

### Figuras

<b>Figura 1</b>	Fisiopatologia da Reestenose Coronária.....	<b>17</b>
<b>Figura 2</b>	Padrões de Reestenose Intra-Stent .....	<b>19</b>

### Tabelas

<b>Tabela 1</b>	Fatores Relacionados à Ocorrência de Trombose de Stents Farmacológicos .....	<b>22</b>
<b>Tabela 2</b>	Classificação da Trombose do Stent de Acordo com o Diagnóstico.....	<b>24</b>
<b>Tabela 3</b>	Indicações não Estabelecidas para uso de Stent Farmacológico.....	<b>28</b>



## ARTIGO ORIGINAL

### Tabelas

<b>Tabela 1</b>	Distribuição de Frequência Amostral Segundo Sexo e Características Clínicas.....	<b>55</b>
<b>Tabela 2</b>	Características Angiográficas.....	<b>57</b>
<b>Tabela 3</b>	Estatísticas Descritivas da Extensão da Lesão e do Diâmetro de Referência.....	<b>58</b>
<b>Tabela 4</b>	Distribuição Amostral Segundo Medicamentos.....	<b>58</b>
<b>Tabela 5</b>	Distribuição Amostral Segundo Desfechos.....	<b>59</b>
<b>Tabela 6</b>	Fatores Associados (variáveis clínicas) com Evento.....	<b>61</b>
<b>Tabela 7</b>	Comparação da Idade com Relação a Evento.....	<b>62</b>
<b>Tabela 8</b>	Fatores Associados (variáveis clínicas) com Evento.....	<b>62</b>
<b>Tabela 9</b>	Perfil dos Pacientes que Tiveram Evento.....	<b>63</b>



## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ACC/AHA</b>	“American College of Cardiology/American Heart Association”
<b>ADP</b>	adenosina difosfato
<b>ADQ</b>	angiografia digital quantitativa
<b>ARC</b>	“Academic Research Consortium”
<b>CRM</b>	cirurgia de revascularização miocárdica
<b>DAC</b>	doença arterial coronariana
<b>DLM</b>	diâmetro luminal mínimo
<b>DLP</b>	dislipidemia
<b>DM</b>	diabetes mellitus
<b>DR</b>	diâmetro de referência
<b>DES</b>	“drug-eluting stent”
<b>ECG</b>	eletrocardiograma
<b>ECAM</b>	eventos cardíacos maiores
<b>FEVE</b>	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
<b>FDA</b>	“Federal Drug Agency”
<b>HAS</b>	hipertensão arterial sistêmica
<b>IAM</b>	infarto agudo do miocárdio
<b>ICP</b>	intervenção coronariana percutânea
<b>NYHA</b>	“New York Heart Association”
<b>RHPBP</b>	Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco
<b>RIS</b>	reestenose intra-stent
<b>RLA</b>	revascularização da lesão alvo



<b>RVA</b>	revascularização do vaso alvo
<b>SCA s/ST</b>	síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento
<b>ST</b>	
<b>SC</b>	stent convencional
<b>SF</b>	stent farmacológico
<b>SES</b>	stent eluído em sirolimus
<b>SEP</b>	stent eluído em paclitaxel
<b>TCA</b>	tempo de coagulação ativado
<b>TCE</b>	tronco de coronária esquerda
<b>TS</b>	trombose de stent

## APRESENTAÇÃO

Os stents coronários reduzem os índices de reestenose quando comparados à angioplastia com balão e são hoje a terapia padrão para o tratamento da doença aterosclerótica coronária obstrutiva<sup>1,2</sup>. Entretanto, a reestenose coronária intra-stent continua sendo a principal limitação desses dispositivos e não é uma entidade totalmente benigna como inicialmente considerada<sup>3</sup>.

Os stents eluidores de sirolimus e paclitaxel, que representam a primeira geração de stents farmacológicos disponíveis no mercado, são altamente eficazes no tratamento da doença coronária, com uma sobrevida livre de eventos superior a 90%, nos pacientes tratados, mesmo em situações de alta complexidade clínica e angiográfica<sup>4,5</sup>. Evidências recentes têm gerado dúvidas quanto à segurança da intervenção percutânea coronária com implante de stent farmacológico a longo prazo<sup>6</sup>.

A presente pesquisa tem por tema abordar as características clínicas e angiográficas de pacientes submetidos à angioplastia transluminal coronária com implante de stent farmacológico, onde se avalia a segurança e eficácia tardia destes dispositivos à luz dos mais recentes resultados e das crescentes preocupações com a possibilidade de trombose de stent. Realizou-se uma revisão ampla da literatura, tendo como fonte artigos publicados em periódicos científicos e livros técnicos, coletados através do Google Acadêmico (<http://www.scholar.google.com.br>), Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (<http://www.tctmd.com>) e do Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>); O desenvolvimento deste estudo resultou em dois artigos: um primeiro artigo, de revisão, intitulado “Segurança de stents coronários liberadores de fármacos”, que teve o objetivo de demonstrar, de forma inequívoca, que



os stents farmacológicos são capazes de reduzir significativamente a ocorrência de reestenose intra-stent e de eventos cardíacos após o procedimento.

O segundo artigo, original, intitulado “Características clínicas e angiográficas de pacientes submetidos à angioplastia transluminal coronária com implante de stent farmacológico liberador de paclitaxel e sirolimus”. Esse artigo contempla um estudo descritivo, tipo série de casos, realizado em uma única instituição, no período de janeiro de 2004 a setembro de 2007.

Todos os pacientes, participantes do estudo entenderam o objetivo do mesmo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1). A coleta dos dados se deu através de uma ficha de avaliação das características clínicas e angiográficas (Anexo 2) e do prontuário médico.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Procardio Diagnóstico e Urgências Cardiológicas, conforme determina a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (Anexo 3).

O artigo de revisão foi elaborado segundo as normas de publicação da Revista dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia (Anexo 4) e o artigo original segundo as normas de publicação da Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva (Anexo 5).

Esta metodologia de apresentação de dissertação de mestrado atende às exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Serruys PW, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study group. *N Engl J Med.*1994;331:489-95.
2. Fischman DL, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 1994; 331: 495-501.
3. Chen MS, John JM, Chew DP. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J.* 2006;151(6):1260-314.
4. 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(10): 998-1008.
5. Morice MC, Colombo A, Meier B, Serruys P, Tamburino C, Guagliumi G, et al. Sirolimus- vs paclitaxel- eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. REALITY Trial Investigators. *JAMA.*2006;295(8):895-904.
6. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA.*2005;293(17):2126-30.



## ARTIGO DE REVISÃO

### Segurança de stents coronários liberadores de fármacos

### Safety of drug-eluting stents

Título resumido: Segurança de Stents Coronários

**Jesus Reyes Livera<sup>(1,2)</sup>, Edgar Guimarães Victor<sup>(2,3)</sup>**

<sup>1</sup>Procardio Diagnóstico e Urgências Cardiológicas, Recife- Pernambuco

<sup>2</sup>Real Hospital Português de Beneficência, Recife – Pernambuco

<sup>3</sup>Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco

Endereço para correspondência: Jesus Reyes Livera.

Av. 17 de Agosto, nº 7483, Aptº. 102A, Condomínio Guilherme Pontes, Casa Forte  
Recife – PE, Brasil, CEP: 52.060-590.

**E-mail: [jesuslivera@uol.com.br](mailto:jesuslivera@uol.com.br)**

**Palavras-chave:** Angioplastia transluminal percutânea coronária, Reestenose coronária,  
Stents, Trombose, Sirolimus, Paclitaxel.

**Keywords:** Angioplasty transluminal percutaneous coronary, Coronary restenosis,  
Stents, Thrombosis, Sirolimus, Paclitaxel.

\*Artigo de Revisão a ser submetido para publicação e formatado de acordo com as normas dos Arquivos  
Brasileiros de Cardiologia <http://www.arquivosonline.com.br>.

## RESUMO

A expansão das indicações para o uso dos stents farmacológicos, liberadores de sirolimus e de paclitaxel, inclui lesões de complexidade crescente e populações com perfil clínico diferente daquele dos estudos randomizados fundamentais. Os stents farmacológicos são altamente efetivos na redução das taxas de reestenose e da necessidade de revascularização da lesão-alvo, quando comparados aos stents convencionais. Estes resultados foram obtidos em pacientes estáveis, com lesões coronarianas pouco complexas, selecionados a partir de critérios rigorosos de inclusão e exclusão na rotina. Na prática clínica, tem-se expandido amplamente as indicações para o seu uso desde 2002, quando os stents farmacológicos tornaram-se disponíveis para uso clínico no Brasil. A introdução do stent farmacológico, com intuito de encontrar uma solução biológica e mecânica para minimizar a incidência de reestenose, conseguiu uma substancial diminuição na taxa desta reestenose, porém às custas de um risco maior de trombose tardia do stent. O presente artigo de revisão tem o objetivo de abordar as indicações e limitações ao uso dos stents farmacológicos, vez que existem questionamentos sobre a efetividade e a segurança tardias em situações de maior complexidade. Com esse objetivo, foram consultados artigos publicados em periódicos científicos e livros técnicos, coletados através do Google Acadêmico (<http://www.scholar.google.com.br>), Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (<http://www.tctmd.com>) e do Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Pretende-se analisar, em perspectiva, os riscos e benefícios dos stents farmacológicos com base nos dados disponíveis.



## SUMMARY

Indications for the implantation of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents are expanding and include complex lesions and subsets of patients with clinical and demographic characteristics different from those of the early pivotal randomized trials. Drug-eluting stents reduce the occurrence of in-stent restenosis and the need for subsequent target vessel revascularization, when compared with bare-metal stents. The pivotal clinical trials were for the most part restricted to low-risk patients and lesion subsets which are not completely representative of routine clinical practice. Controlled observations were made in patients with “de novo” coronary lesions who met stringent study inclusion and exclusion criteria. Drug-eluting stents have been available in Brazil since 2002. The safety of drug-eluting stents has been called into question because of an apparent increase in late stent thrombosis, a frequent fatal event. The aim of the present literature review was to demonstrate the long-term safety and efficacy of drug-eluting stents. The review included articles published in scientific periodicals and technical books gathered through the Scholar Google (<http://scholar.google.com.br>), Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (<http://www.tctmd.com>) and Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) databases. We intent to provide a perspective on the benefits and risks of drug-eluting stents, based on current clinical data.

## INTRODUÇÃO

A doença arterial coronária (DAC) é a principal causa de mortalidade e a que mais consome recursos na área de saúde nos países industrializados. Não há dúvidas que após a introdução da angioplastia com cateter balão, em 1977, o stent intracoronário foi a mais importante evolução no campo da revascularização coronária percutânea. Em 1979, quando Grüntzig publicou os primeiros resultados de pacientes tratados com angioplastia, ninguém poderia prever o crescimento impressionante das intervenções coronárias percutâneas. Isto veio associado à explosão da pesquisa clínica e a expansão do conhecimento adquirido<sup>1</sup>. No entanto, o grave problema da reestenose, meses após a sua realização continua sendo um desafio.

A recorrência dos sintomas tem impacto desfavorável para o paciente e para o sistema de saúde. A necessidade de nova intervenção percutânea, de revascularização miocárdica cirúrgica, reinternação e o infarto do miocárdio, levam a um impacto na qualidade de vida do paciente<sup>2</sup>.

A oclusão trombótica é uma das mais graves complicações do implante de stent coronário. Estudos randomizados demonstraram, de forma inequívoca, que os stents farmacológicos (SF) são capazes de reduzir significativamente a ocorrência de reestenose intra-stent (RIS) e de eventos cardíacos após a intervenção coronariana, quando comparados aos stents convencionais (SC). Entretanto, análises e registros têm mostrado que os SF podem estar associados com maior potencial trombogênico que os SC<sup>3</sup>.

Para a realização do presente artigo de revisão foram consultados artigos publicados em periódicos científicos e livros técnicos coletados através do Google

acadêmico (<http://www.scholar.google.com.br>), Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (<http://www.tctmd.com>) e do Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

Neste artigo são revistas as questões mais relevantes em relação à segurança e à eficácia dos stents farmacológicos à luz dos mais recentes resultados e das crescentes preocupações com a possibilidade de trombose tardia de stent.

## **APLICAÇÕES CLÍNICAS**

Os promissores resultados iniciais dos estudos FIM (First-in-Man)<sup>4</sup> e RAVEL (The Randomized Study with the Sirolimus-Eluting Bx Velocity® Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with the novo Native Coronary Artery Lesion)<sup>5</sup> foram confirmados em outros ensaios clínicos randomizados subsequentes, reduzindo drasticamente a reestenose intra-stent, levando à sua aprovação para uso clínico, na Europa em abril de 2002 e nos EUA em maio de 2003. Com isso, observou-se uma rápida incorporação do SF para o tratamento da doença coronariana, associado a um número crescente de indicações para os grupos de pacientes não incluídos nos ensaios randomizados<sup>6-8</sup>.

O efeito clínico dos SF é altamente dependente de cada um dos componentes do complexo plataforma/veículo/agente, assim como da interação entre esses elementos<sup>9</sup>. Portanto, diferentes stents liberadores de fármacos mostram habilidades distintas em reduzir a reestenose.

O sirolimus e o paclitaxel poliméricos são os SF com maior uso clínico, atualmente analisados em nove estudos randomizados, comparando os efeitos desses dispositivos com os dos SC. O stent Cypher® (Cordis, J & J®) liberador de sirolimus

está disponível para uso clínico no Brasil desde abril de 2002 e o stent Taxus® (Boston Scientific®) liberador de paclitaxel, desde abril de 2003.

Houve um incremento percentual de 73% no número de SF implantados de 2003 para 2004 no Brasil<sup>10</sup>. Informações derivadas de estudos randomizados e outros estudos clínicos com sirolimus e paclitaxel são apresentados individualmente, a seguir:

### **Stent com sirolimus**

O sirolimus foi originalmente mencionado como rapamicina. É um antibiótico macrolídeo com potente ação imunossupressora e antimitótica. Na sua formulação oral, é utilizado como imunossupressor na prevenção da rejeição de transplante renal. O sirolimus através de efeito citostático, bloqueia a progressão do ciclo celular, inibindo a proliferação celular<sup>11</sup>. Estudos “in vivo” e modelos de angioplastia demonstraram a eficácia do sirolimus na prevenção de hiperplasia tecidual causada pela injúria vascular, levando a considerá-lo como agente na prevenção da reestenose<sup>12</sup>.

O primeiro estudo utilizando o stent com sirolimus em humanos<sup>4</sup>, testou duas formulações de liberação do fármaco: liberação rápida < 15 dias e liberação lenta > 28 dias. A publicação dos primeiros resultados do estudo FIM representou um grande marco e mudança de conduta clínica na cardiologia intervencionista mundial. As observações seqüenciais desse estudo<sup>4,13,14</sup>, podem ser resumidas em: os resultados angiográficos e ultrassonográficos mostram significativa redução da reestenose, da perda tardia e da porcentagem da obstrução; a evolução clínica mostra reduzida necessidade de revascularização da lesão-alvo (RLA) e do vaso alvo (RVA); os resultados angiográficos e clínicos são duráveis e com manutenção da eficácia

mantidos. É interessante observar que no seguimento de quatro anos, houve apenas 0,1 mm de perda tardia intra-stent no grupo de liberação lenta e de 0,3 mm, no grupo de liberação rápida, determinando, pela ultrassonografia, obstrução de 5,7% e 9,1% respectivamente<sup>14</sup>.

Outros quatro estudos randomizados compararam a evolução dos pacientes submetidos a implante de stents eluídos em sirolimus (SES) e SC<sup>15</sup>. Morice et al.<sup>5</sup> registraram o primeiro estudo randomizado, RAVEL (The Randomized Study with the Sirolimus – Eluting Bx Velocity® Balloon – Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions). Este estudo incluiu 238 pacientes com lesões não complexas em 19 centros. Foi o primeiro ensaio de segurança e efetividade, aleatorizado, duplo cego, de pacientes com angina estável e instável e lesões únicas com menos de 18 mm de extensão, em artérias coronárias nativas com  $\geq$  2,5 mm de diâmetro. A taxa de reestenose, foi de 0% aos 210 dias no grupo de stent eluído em sirolimus (SES) versus 26% no grupo de SC ( $p < 0.0001$ ) e a sobrevivência livre de morte, infarto e necessidade de RLA, por angioplastia ou cirurgia de foi de 97% no grupo SES versus 73% no grupo SC ( $p < 0.0001$ ). No entanto, esta análise foi considerada um estudo pequeno com número reduzido e extremamente selecionado de pacientes<sup>16</sup>.

O estudo SIRIUS<sup>17</sup> (Sirolimus – Eluting Bx Velocity Balloon Expandable Stent), realizado em 52 centros nos Estados Unidos da América, randomizou 1101 pacientes para SES ou SC. Foram incluídos pacientes com lesões únicas, de 15 a 30 mm de extensão, em artérias coronárias nativas de 2,5 a 3,5 mm de diâmetro. Os achados confirmaram a eficácia do stent liberador de sirolimus. Neste estudo, envolvendo pacientes e lesões mais complexas do que nos estudos anteriores, o implante de stent com sirolimus reduziu em 91% a hiperplasia intimal quantificada pela ultrassonografia

intracoronária. Os resultados do seguimento nos primeiros dois anos<sup>18</sup> mostraram menor incidência de eventos cardiovasculares adversos e RLA no grupo tratado com sirolimus quando comparados com os SC (89,6% vs. 75,3% e 93,9% vs. 78,1%, respectivamente  $p < 0.001$ ).

Dois outros estudos randomizados, foram iniciados simultaneamente na Europa (E - SIRIUS- Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomized controlled trial)<sup>19,20</sup> e Canadá, (C- SIRIUS -The Canadian study of the sirolimus eluting-stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries)<sup>20</sup>. Os pacientes nesses estudos foram mais complexos que os do SIRIUS, com vasos de menor calibre e maior comprimento das lesões. A evolução angiográfica (perda tardia e reestenose) e clínica em nove meses mostrou melhores resultados do stent com sirolimus.

O estudo RESEARCH<sup>21</sup> (The Rapamacyn Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital Study), não randomizado, prospectivo e realizado em um único centro, incluiu pacientes de maneira prospectiva, não selecionada e irrestrita, submetidos a implante de stents com sirolimus. Os resultados do seguimento de um ano dos primeiros 508 pacientes tratados, com o stent Cypher®, foram comparados aos 450 pacientes submetidos a implante de SC. O implante de stent liberador de sirolimus reduziu em 38% o risco de eventos cardíacos maiores (9,7% vs. 14,8% ;  $p < 0,01$ ), principalmente devido à redução no risco de nova intervenção (3,7% vs. 10,9% ;  $p < 0,01$ ).

O maior registro utilizando o stent Cypher (The e-Cypher registry), envolveu 275 centros em todo o mundo (18 centros no Brasil ), avaliando de maneira prospectiva, através de inclusão eletrônica, os pacientes que receberam o stent na prática diária. Neste registro, foram incluídos pacientes com IAM, lesões em ponte de safena, lesões

difusas e RIS. No final do ano de 2004, mais de 13.000 pacientes haviam sido incluídos, e o seguimento de 6 meses mostrou a incidência de eventos clínicos combinados (infarto, morte e RLA) em apenas 2,5% dos pacientes<sup>22</sup>. Neste registro, é digno de nota o baixo índice de nova intervenção em seis meses (apenas 1%). Confirmava-se, mais uma vez, o benefício clínico do implante de stent liberador de sirolimus em pacientes não selecionados e de alto risco para reestenose.

### **Stent com paclitaxel**

O paclitaxel é um agente natural obtido por processo semi-sintético. Na década de 60, seu princípio ativo – retirado do extrato cru da casca de uma árvore da família das taxáceas do Pacífico, a *taxus brevifolia* – demonstrou ação citotóxica contra vários tipos de tumores<sup>23</sup>. Atualmente, o paclitaxel é um agente antineoplásico utilizado no tratamento de alguns tipos de câncer de mama e ovário. Possui um potente efeito inibidor da replicação celular, bloqueando o ciclo celular nas fases G2 e M, ligando-se à porção N – terminal de peptídeo da cadeia beta da tubulina, principalmente no formato de microtúbulos. Estes se tornam, estáveis e disfuncionais, causando morte celular por desarranjo na dinâmica dos microtúbulos, imprescindível para a divisão celular e para os processos vitais interfases<sup>23</sup>.

Após a sua comprovada eficácia em reduzir a hiperplasia intimal, o paclitaxel, sob a forma de SF, tem sido investigado por vários centros. Vários estudos randomizados, utilizando o stent com paclitaxel, foram incluídos no programa TAXUS<sup>15,24-27</sup> (estudos TAXUS I, II, IV, V e VI utilizando o stent Taxus®). Houve uma redução na proliferação neo-intimal e na reestenose binária no grupo tratado com

paclitaxel, determinando uma taxa de revascularização da lesão-alvo que variou de 0 a 8,6%, significativamente menor que no grupo controle. Os estudos TAXUS V e VI<sup>27</sup> mostraram o benefício dos SF em pacientes com maior risco de reestenose. No estudo TAXUS V houve critérios de inclusão angiográficos mais amplos, abordando lesões em vasos de 2,25 a 4,0 mm de diâmetros. No estudo TAXUS VI, o comprimento médio da lesão foi > 20 mm e em 38% dos casos utilizaram stents múltiplos. O stent Taxus® mostrou benefício em reduzir a RIS em mais de 70% e necessidade da RLA em mais de 60%, quando comparado ao controle.

## **COMPARAÇÃO DIRETA ENTRE STENTS LIBERADORES DE SIROLIMUS E PACLITAXEL NOS PRINCIPAIS ESTUDOS RANDOMIZADOS**

Atualmente, existem diversos estudos randomizados que comparam de forma direta os stents Cypher® liberador de sirolimus e o stent Taxus® liberador de paclitaxel. Esses estudos estão comentados abaixo:

### **Estudo REALITY (Sirolimus-vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: a randomized controlled trial)<sup>28</sup>**

Foram avaliados aproximadamente 1.500 pacientes em 90 centros. Eles foram prospectivamente randomizados para implante de stent Cypher® ou stent Taxus®. A população deste estudo incluiu pacientes com uma ou duas lesões “de novo”, com diâmetros dos vasos que variaram entre 2,25 e 3,0 mm (n = 1911 lesões). Não foi observada diferença nos objetivos primários de reestenose clínica binária e angiográfica

comparando os stents. Entretanto, todos os parâmetros angiográficos foram favoráveis ao stent Cypher®, em inibir a hiperplasia neo-intimal de maneira mais robusta. Observou-se menor índice de trombose dos stents com sirolimus (0,4 vs. 1,8%,  $p = 0,0196$ ). A análise tende a favor do stent Cypher®.

### **Estudo SIRTAX (Sirolimus–eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization)<sup>29</sup>**

Um total de 1012 pacientes foi estudado de maneira randomizada, numa população com doença coronariana sintomática. Nessa população, 50% apresentava sintomas anginosos crônicos e os outros 50% apresentavam síndrome coronariana aguda. Foram tratadas as lesões primárias, que variavam entre 2,25 e 4,0 mm de diâmetro do vaso. Não foram observadas diferenças na incidência dos desfechos clínicos isolados (morte, morte de causa cardíaca e infarto não fatal). Os parâmetros angiográficos foram superiores nos pacientes que receberam stent com sirolimus (perda tardia de 0,13 e 0,25 mm, no grupo Cypher® e no Taxus® respectivamente). Na análise dos eventos combinados de morte, infarto do miocárdio ou necessidade de nova revascularização aos nove meses, os dados foram favoráveis ao stent com sirolimus (6,2% vs. 10,8%;  $p = 0,009$ ). A diferença deve-se, em parte, a maior necessidade de novas revascularizações com o stent Taxus® (8,3% vs. 4,8%). O fenômeno da trombose de stent foi semelhante em ambos os grupos. A análise de subgrupo mostrou que os diabéticos e aqueles sem síndrome coronariana aguda, tiveram maior benefício com stent liberador de sirolimus do que com stent liberador de paclitaxel.

### **Estudo ISAR-DIABETES (Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients)<sup>30</sup>**

Considerando o alto risco de reestenose em pacientes diabéticos e a possibilidade de maior redução com SF, este estudo foi delineado com a finalidade de avaliar a eficácia do stent com sirolimus e com paclitaxel, nesse grupo de pacientes. Foram incluídos 250 pacientes com sintomas de angina do peito e/ou teste não invasivo positivo para isquemia miocárdica, agendados para o tratamento por intervenção com stent Cypher® ou Taxus®, de lesão “de novo” em artérias nativas. Metade dos pacientes fazia uso de hipoglicemiantes orais e 33% de insulina. Em 45% dos casos tratados no grupo sirolimus e 34% do grupo paclitaxel observaram-se sintomas de angina instável ( $p = 0,09$ ). Não houve diferenças nas características angiográficas entre os grupos analisados. O seguimento de nove meses mostrou uma reestenose binária de 6,9% no grupo Cypher® e 16,5%, no grupo Taxus® ( $p = 0,03$ ), com reestenose clínica (RLA) semelhante nos grupos (6,4% e 12%,  $p = 0,13$ ). A morte (3,2% e 4,8%) e o infarto agudo do miocárdio (4,0% e 2,4%) não foram diferentes nos grupos Cypher® e Taxus®, respectivamente.

### **Estudo CORPORAL (Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials)<sup>31</sup>**

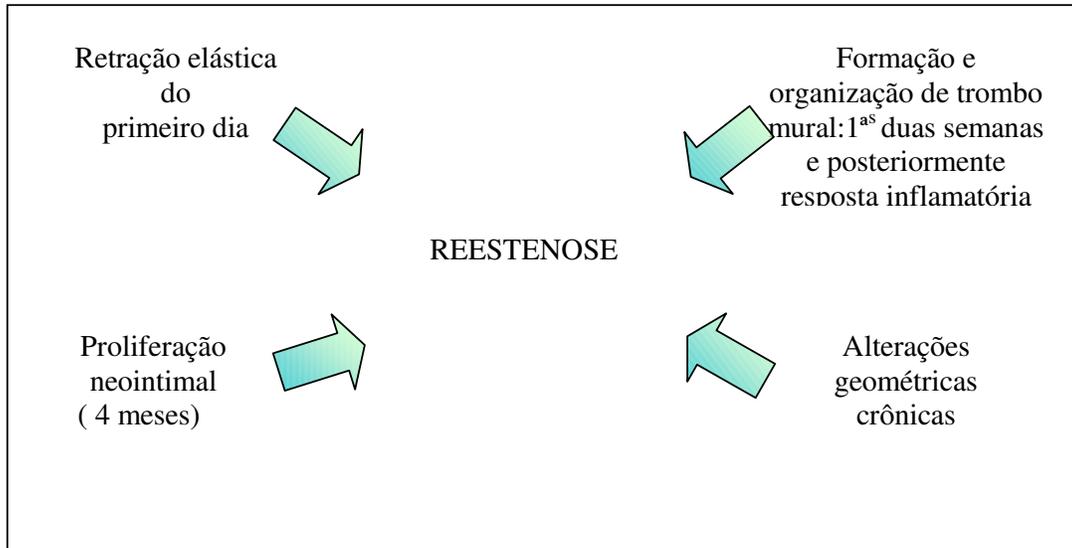
O estudo CORPORAL comparou os stents com eluição de sirolimus e paclitaxel em uma variedade de pacientes com lesões complexas. Lesões em bifurcação foram incluídas. Todos os pacientes incluídos nesse subgrupo de bifurcações tinham vasos com diâmetro  $> 2,5$  mm e estenoses graves, tanto no vaso principal como no seu ramo

lateral. Dados de angiografia quantitativa demonstraram, no seguimento de seis a nove meses, perda tardia significativamente inferior com o stent Cypher® no vaso principal (0,31 mm vs. 0,60 mm;  $p < 0,05$ ), assim como melhores desfechos clínicos relacionados à RIS e a necessidade de RLA, nos seis primeiros meses.

## **REESTENOSE CORONÁRIA**

A RIS é o principal fator limitante da eficácia em longo prazo dos SC, sendo derivada quase exclusivamente da hiperplasia neointimal<sup>32-36</sup>. A reestenose é um processo complexo e multifatorial que tem o seu início no momento que o cateter balão é insuflado ao nível da lesão, durante a angioplastia. Sua incidência varia entre 15 e 60%, dependendo da presença de comorbidades (diabetes, insuficiência renal, revascularização cirúrgica prévia, ICP prévia, IAM prévio, HAS, dislipidemia e síndrome coronariana aguda sem elevação do ST), das dimensões do vaso e da complexidade das lesões. A ocorrência de RIS pode ou não estar relacionada à isquemia miocárdica. A reestenose angiográfica é caracterizada pela presença de obstrução de 50% ou mais, da luz arterial ao longo do stent, estendendo-se até 5 mm de suas margens proximal e distal. Deve ser distinguida da reestenose clínica, definida pela presença de manifestações clínicas ou outras evidências de isquemia miocárdica.

Para entender esse processo de reestenose, existem quatro mecanismos mais ou menos distintos, que são demonstrados esquematicamente na Figura 1, detalhados individualmente.



Fonte: ADAPTADO DE SILVA ERR <sup>32</sup>

### Figura 1: Fisiopatologia da Reestenose Coronária

**Retração elástica:** é a regressão da parede vascular que ocorre de maneira precoce, como resposta normal ao estiramento produzido pelo cateter balão. A retração elástica ocorre principalmente nos 30 minutos após a intervenção e é mais freqüente em placas obstrutivas excêntricas e ostiais.

**Formação de trombo mural e resposta inflamatória:** a desnudação endotelial produz a perda de fatores antitrombóticos derivados do endotélio (prostaglandina I<sub>2</sub>, fator de relaxamento derivado do endotélio, ativador tissular do plasminogênio), o que possibilita a adesão e agregação plaquetária, com conseqüente degranulação e liberação de substâncias pró-coagulantes, vasoconstrictoras e mitogênicas (Fator de crescimento derivado das plaquetas, Tromboxane A<sub>2</sub>, Serotonina, ADP [adenosina difosfato], Fator de Von Willebrand, Fibronectina, Fator V e Fibrinogênio, que levam à formação de trombo mural e resposta inflamatória <sup>33</sup>.

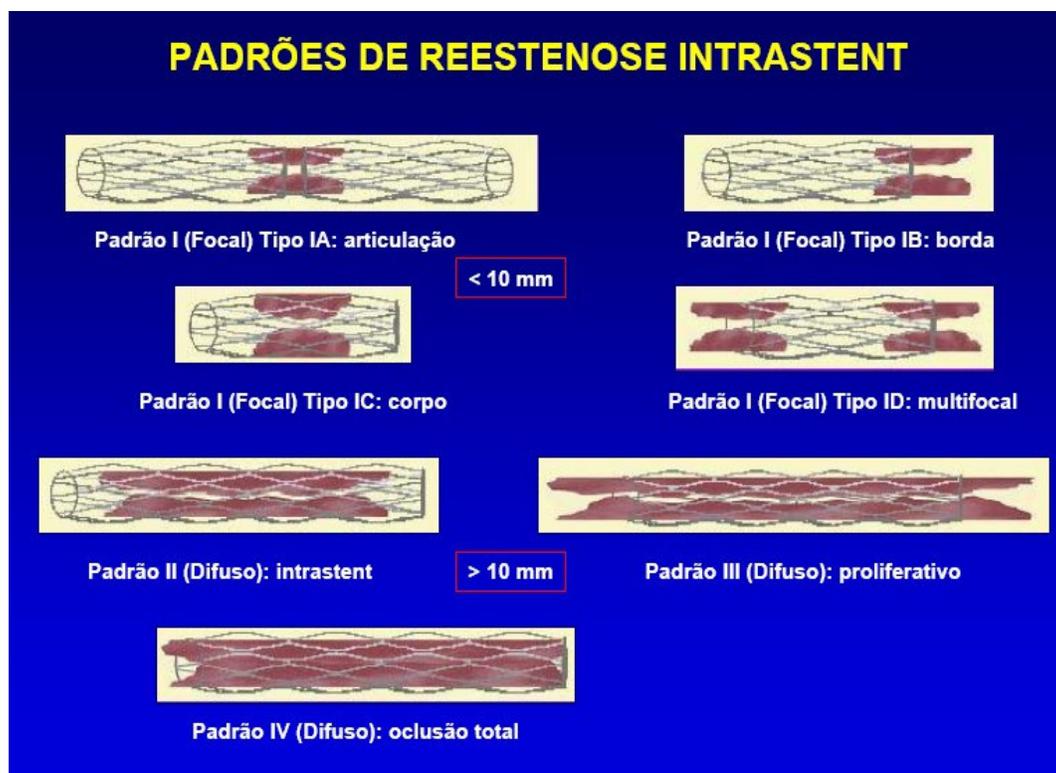
**Proliferação neointimal:** é o resultado final de um processo que se inicia com o dano endotelial ocasionado pelo cateter balão. Esta fase é predominantemente caracterizada por proliferação de células musculares lisas e síntese de matriz extracelular no local da injúria. Primeiramente, as células musculares lisas são ativadas em associação com a trombose mural e por fatores de crescimento. Dentre esses fatores, tem-se o fator de crescimento dos fibroblastos, que é o mais potente estimulante da proliferação de células musculares lisas e o fator de crescimento derivado das plaquetas (expresso por macrófagos e células musculares lisas), que induz a migração das células musculares lisas da média para a íntima. Durante a evolução do processo, algum eventual estreitamento da luz arterial coronária deve-se à produção de matriz extracelular. Esta é produzida por células musculares lisas, com fenótipo proliferativo sintético e provavelmente por efeito do fator de crescimento transformador tipo  $\beta$ . É importante salientar que a matriz extracelular na reestenose é diferente do processo aterosclerótico convencional. Nesse caso, ocorre um aumento do volume da “neointima”, que, em adição ao colágeno, pode contribuir para o encolhimento tardio do vaso no local da injúria inicial. Esse processo completa-se por volta do quarto mês.

**Alterações geométricas:** o remodelamento inadequado da parede arterial por má cicatrização e constrição da camada adventícia desempenham papel importante na perda do diâmetro luminal<sup>33</sup>.

A eficácia dos stents em reduzir a reestenose coronária foi comprovada em dois estudos iniciais randomizados, o STRESS (A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease)<sup>34</sup> e o

BENESTENT-I (A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease)<sup>35</sup>, que mostraram importante impacto na redução de reestenose em lesões curtas, em vasos com diâmetro  $\geq 3,0$  mm e artérias nativas. Desde o seu início, a reestenose intra-stent é um problema clínico importante, pois as indicações da intervenção percutânea foram expandidas para lesões angiográficas e situações clínicas mais complexas.

Mehran et al.<sup>36</sup> publicaram uma classificação que utiliza não apenas a extensão da lesão, mas também incorpora conceitos oriundos do ultrassom intracoronário e também de evolução tardia (Figura 2), como descrito a seguir:



Fonte: ADAPTADO DE MEHRAN<sup>36</sup>

Figura 2. Padrões de Reestenose Intra-stent

O padrão I, que apresenta uma ocorrência de 42%, se caracteriza por ser focal, com comprimento  $\leq 10$  mm, podendo surgir em vários locais como:

IA; IB; IC; ID.

O padrão II apresenta uma ocorrência inicial de 21% e tem as características de ser difuso, atingindo um comprimento  $> 10$  mm e é denominado de intra-stent, quando confinado entre as margens do stent.

O padrão III tem um comprimento semelhante ao padrão II ( $> 10$  mm), é difuso e proliferativo estendendo-se além das margens do stent. Apresenta uma ocorrência de 30%.

O padrão IV é o mais raro, apresenta uma ocorrência inicial de 7% e tem como característica ser difuso e com oclusão total, com fluxo TIMI 0.

A ocorrência de RIS não é uma entidade totalmente benigna como foi inicialmente considerada, uma vez que as manifestações clínicas resultam do crescimento do tecido neointimal, levando a um quadro de angina de esforço progressiva. Recentemente, tem sido salientado que a reestenose clínica pode ter um comportamento diverso<sup>37</sup>. Foram analisados, retrospectivamente, 1.186 casos de reestenose de stent convencional. Nos pacientes admitidos para nova intervenção percutânea, foi observado que 35,9% foram internados com quadro de insuficiência coronariana aguda, sendo que 9,5% se apresentavam com infarto agudo do miocárdio (7,3% sem supradesnívelamento de ST e 2,2% com supra de ST) e 26,4% com angina instável.

Outro estudo publicado por Nayak et al.<sup>38</sup>, demonstrou que o infarto agudo do miocárdio foi a apresentação clínica em 10,4% dos casos de RIS, sendo 4,7% com supra de ST e 5,7% sem supra de ST. Os pacientes previamente revascularizados, aqueles com

insuficiência renal crônica, e os que tiveram a sua intervenção inicial, durante quadro coronariano agudo, são os que têm maior probabilidade de desenvolver síndrome coronariana aguda como manifestação de reestenose intra-stent<sup>38</sup>.

No estudo OPUS-1 (Optimum percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with routine stent strategy trial: a randomized trial)<sup>39</sup>, pacientes sem reestenose tiveram menos episódios de angina, menor limitação física e melhor qualidade de vida comparada àqueles com reestenose. No entanto, atualmente, não são encontrados estudos que relacionem, de forma convincente, a reestenose com o aumento de mortalidade a curto ou a longo prazo. Por outro lado, a reestenose pós-intervenção tem um impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes.

## **TROMBOSE PÓS-IMPLANTE DE STENT FARMACOLÓGICO**

Como propriedade intrínseca das endopróteses metálicas, a oclusão trombótica dos stents tem sido uma preocupação constante desde a sua introdução<sup>40,41</sup>. Recentemente, com a introdução dos stents farmacológicos, surgiram questionamentos relacionados à maior incidência de trombose<sup>42</sup>.

Embora os SF determinem significativa redução das taxas de reestenose e de nova revascularização do vaso-alvo, a ocorrência de trombose dos stents (TS) não foi reduzida. Nos estudos clínicos que determinaram a eficácia superior dos SF, as taxas de morte e infarto foram semelhantes àquelas encontradas com SC, após seis e nove meses<sup>18</sup>. Estudos e meta-análises sugerem, ainda, que taxas de trombose muito tardias de SF, antes raras com os SC, passaram a ser identificadas em maior número de casos<sup>43,44</sup>.

A causa de TS é desde a época dos SC, multifatorial, relacionando-se não só com as características clínicas e anatômicas dos pacientes e das lesões tratadas, bem como, os aspectos técnicos da intervenção (Tabela 1). Além disso, as propriedades biológicas dos SF têm sido apontadas como fatores adicionais para a ocorrência de trombose<sup>45</sup>.

**Tabela 1** – Fatores Relacionados à Ocorrência de Trombose de Stents Farmacológicos

---

Trombogenicidade intrínseca do stent

- Desenho do stent (células abertas ou fechadas)
- Superfície de cobertura (polímeros)
- Agente farmacológico

Fatores relacionados ao paciente

- Síndrome coronariana aguda
- Resistência aos antiplaquetários
- Insuficiência renal
- Diabetes Mellitus
- Disfunção ventricular esquerda

Características das lesões

- Presença de trombo
- Lesões longas
- Bifurcações
- Vasos de fino calibre

Fatores relacionados ao procedimento

- Dissecções residuais
- Múltiplos stents
- Superposição das hastes
- Presença de estenose residual
- Má expansão das próteses
- Aposição incompleta de hastes do stent à parede do vaso.

---

Fonte: ADAPTADO DE JAFFE<sup>45</sup>

Diante de ensaios clínicos, onde foram utilizados diferentes critérios para definir trombose, a “FOOD AND DRUG ADMINISTRATION” (FDA), promoveu no ano de 2007, uma reunião com representantes do mundo acadêmico e da indústria, visando uniformizar esses critérios. Com isso, surgiu, o Consórcio de Investigação Acadêmica (Academic Research Consortium [ARC]) que propôs novos critérios para definir a trombose de stent<sup>46</sup>.

Baseado nesses critérios, a trombose do stent pode ser classificada de acordo com: o **tempo de surgimento e diagnóstico**.

Em relação ao tempo de surgimento, a TS pode ser:

1) Precoce:

- Aguda (< 24 horas)
- Subaguda (24 horas a 30 dias)

2) Tardia (30 dias até 01 ano);

3) Bastante tardia (após 01 ano).

Em relação ao seu diagnóstico pode ser definitiva, provável ou possível (Tabela 2).

**Tabela 2.** Classificação da Trombose do Stent de Acordo com o Diagnóstico

<b>TIPO</b>	<b>DEFINIÇÃO</b>
<b>Definitiva</b>	Confirmação angiográfica ou por anatomia patológica - Fluxo TIMI 0 com oclusão trombótica intra-stent ou até 5 mm peri-stent, ou - Fluxo TIMI 1, 2 com presença de trombo intra-stent ou até 5 mm peri-stent Também pelo menos por um dos seguintes critérios clínicos e eletrocardiográficos - Nova sintomatologia anginosa em repouso (angor de > 20 minutos de duração) - Aparecimento de alteração isquêmica no eletrocardiograma - Elevação dos marcadores cardíacos
<b>Provável</b>	- Morte inexplicável dentro dos primeiros 30 dias - Todo infarto do miocárdio com isquemia aguda documentada e relacionada com o território do stent implantado, mesmo sem confirmação angiográfica de trombose, na ausência de qualquer outra causa.
<b>Possível</b>	- Toda morte inexplicável após 30 dias de implante de stent

Fonte: ADAPTADO DE MAURI L<sup>47</sup>  
TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)

É importante salientar que o chamado fluxo TIMI 0 representa a artéria coronária ocluída e sem fluxo, TIMI 1 é a situação na qual o contraste penetra discretamente na artéria, TIMI 2, quando o contraste penetra na artéria, mas tem sua eliminação retardada e TIMI 3 quando o contraste penetra na artéria e é eliminado normalmente<sup>48</sup>.

## SEGURANÇA E EFICÁCIA DOS STENTS FARMACOLÓGICOS

Em março de 2006, a apresentação dos resultados do estudo BASKET-LATE (Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomized Basel Stent Kosten Effektivitats Trial), sugeriu que entre 8 e 18 meses, as taxas de infarto do miocárdio não fatal, de morte de causa cardíaca e TS diagnosticada por angiografia, foram superiores com o uso de stents SF, quando comparados com os SC<sup>49</sup>.

Outra meta-análise independente destes estudos, apresentada no Congresso Mundial de Cardiologia, em Barcelona, no mesmo ano<sup>50</sup>, mostrou um aumento significativo da incidência de morte e infarto do miocárdio não Q no grupo do sirolimus (3,9% vs. 6,3%,  $p = 0,03$ ), e não significativo no grupo do paclitaxel (2,3% vs. 2,6%,  $p = 0,68$ ). Nesse mesmo encontro científico, em outra meta-análise independente dos ensaios randomizados disponíveis, foram apresentadas evidências de que o stent com sirolimus, e não o com paclitaxel, pode aumentar a incidência de morte não cardíaca, causada principalmente por câncer, acidente vascular cerebral e doenças pulmonares, sugerindo a necessidade de um acompanhamento mais prolongado e uma análise mais detalhada das causas específicas de morte desses pacientes<sup>44</sup>.

Lagerqvist et al.<sup>51</sup> na Suécia, avaliaram 6.033 pacientes tratados com SF (72% Taxus® e 28% Cypher®) e 13.738 pacientes com SC, por um período superior a três anos. Após ajuste pelas diferenças nas características basais, os autores demonstraram que o SF teve um aumento significativo nos casos de morte, após seis meses do procedimento (risco relativo, 1,32; intervalo de confiança de 95%, 1,11 a 1,57). O evento composto de infarto do miocárdio ou morte foi desfavorável para o uso de SF

(risco relativo, 1,20; intervalo de confiança de 95%, 1,05 a 1,37), após seis meses da angioplastia. Estes resultados não evidenciaram diferenças significativas em desfechos precoces ( $p = 0,40$ ) ou tardios ( $p = 0,3$ ), entre os pacientes que receberam stents com eluição de paclitaxel ou sirolimus.

Kastrati et al.<sup>52</sup> publicaram uma metanálise que incluiu 4.958 pacientes de 14 estudos randomizados que compararam os SF com eluição de sirolimus aos SC. Não houve diferença significativa quanto à mortalidade ou infarto do miocárdio, durante o seguimento de cinco anos.

Stone e cols.<sup>53</sup>, em 2007, avaliaram em conjunto os resultados dos estudos RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS e a série TAXUS I, II, IV, V e VI. Não houve diferença significativa entre morte ou infarto do miocárdio entre os SF (sirolimus ou paclitaxel) e o grupo controle ( $p = 0,20$  com sirolimus;  $p = 0,30$  com paclitaxel), no seguimento de quatro anos. Contudo, observou-se um aumento significativo de TS em ambos os SF, quando avaliados apenas após o primeiro ano do procedimento ( $p = 0,025$  com sirolimus;  $p = 0,028$  com paclitaxel)<sup>16,18</sup>.

Embora seja um evento pouco freqüente, atualmente, há uma preocupação da cardiologia intervencionista mundial com o risco de TS tardia e uma possível maior ocorrência de morte e IAM, com o uso de SF. Diante disso, estudos foram anunciados com o objetivo de elucidar esta questão.

## **RECOMENDAÇÕES ESTABELECIDAS PARA USO DE SF**

O stent coronário com eluição de sirolimus foi aprovado nos Estados Unidos, pelo FDA, em abril de 2003. O stent liberador de paclitaxel foi aprovado pela mesma agência em março de 2004<sup>54</sup>.

O stent Cypher® foi liberado para tratar, inicialmente, pacientes estáveis e instáveis, apresentando lesões coronarianas únicas com menos de 30 mm de extensão em artérias nativas de 2,5 mm a 3,0 de diâmetro.

O stent Taxus® foi liberado para tratar pacientes com lesões coronarianas únicas entre 10 e 20 mm de extensão, em artérias coronárias nativas de 2,5 mm a 3,75 mm de diâmetro.

## **INDICAÇÕES NÃO RECOMENDADAS PELOS FABRICANTES PARA O USO DE STENTS FARMACOLÓGICOS**

Recentes preocupações com a segurança dos stents farmacológicos têm destacado o seu uso freqüente fora de situações recomendadas pelo FDA<sup>54</sup>. Os pacientes tratados, dessa maneira, apresentam mais eventos adversos, tanto intra-hospitalares, quanto após um ano, alguns dos quais provavelmente sejam atribuíveis a características de doença basal mais grave (Tabela 3).

**Tabela 3.** Indicações não Recomendadas pelos Fabricantes

- 
- Diabéticos
  - Insuficiência renal
  - Extensão do stent > 33 mm
  - Lesões envolvendo bifurcações
  - Diâmetro do vaso > 3,5 mm
  - Vasos finos < 2,5 mm
  - Reestenose intra-stent
  - Pontes de veia safena
  - Superposição de stents
  - Infarto agudo do miocárdio
  - Tronco de coronária esquerda não protegido
  - Oclusão total crônica
  - Lesões ostiais
  - Doença multiarterial
- 

**Fonte:** ADAPTADO DE KAUL S<sup>54</sup>

Na prática clínica, os SF estão sendo usados em lesões progressivamente mais complexas e em pacientes de alto risco, como estão sendo demonstrados em vários estudos independentes e comparativos<sup>6</sup>.

A prevalência crescente de diabetes mellitus e de lesões mais complexas, como por exemplo, vasos finos, doença difusa, oclusões totais, lesões de tronco de coronária esquerda e RIS, ampliam as indicações. Atualmente, há melhores desfechos com o SF, o que amplia o espectro de indicações, principalmente no diabético, na RIS e nos multiarteriais<sup>53</sup>.

## **Reestenose intra-stent-RIS**

O estudo ISAR-DESIRE (Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial) foi o primeiro estudo randomizado que demonstrou a superioridade dos stents farmacológicos, quando comparados a angioplastia, no tratamento da reestenose intra-stent<sup>31</sup>. Este estudo mostrou redução de RIS e RVA, tanto com sirolimus quanto com o paclitaxel, em relação à angioplastia com cateter balão.

## **Oclusões crônicas**

Apesar das oclusões crônicas persistirem com elevados índices de reestenose e reoclusão. Nakamura et al.<sup>55</sup> demonstraram após seis meses, redução de RIS (2% vs. 32%) e de reoclusão (0% vs. 6%) de stents com sirolimus em relação aos SC, respectivamente, com redução de eventos. Esta tendência foi confirmada por Hoyes et al.<sup>56</sup>, com sobrevida livre de eventos de 96,4% vs. 82,8%.

## **Lesões em bifurcação**

A intervenção em situações de bifurcação implica em maiores índices de complicações imediatas e de reestenose, principalmente pelo comprometimento do óstio do ramo. O subestudo SIRIUS<sup>57</sup>, ao avaliar a utilização de stent com sirolimus na artéria

principal versus balão ou outro stent com sirolimus no ramo, demonstrou melhora de resultados na artéria principal sem, no entanto, obter diferenças na ocorrência de reestenose e eventos nos ramos. Resultados semelhantes foram obtidos em outros dois estudos<sup>58,59</sup>.

### **Tronco de coronária esquerda**

As intervenções percutâneas de tronco de coronária esquerda (TCE) apresentam maior complexidade técnica. As lesões de TCE são classificadas em: tronco protegido (presença de enxerto de revascularização patente) e não protegido (ausência de enxerto patente). Os resultados de Sheiban et al.<sup>60</sup> e de Nakamura et al.<sup>61</sup> demonstraram melhores resultados, a médio prazo, com SF em relação aos SC. Resultados conflitantes são encontrados na literatura, necessitando de rigoroso acompanhamento clínico e angiográfico.

### **Enxertos venosos**

A embolização distal durante a intervenção percutânea de enxertos venosos independe do tipo de stent utilizado.

Chu et al.<sup>62</sup>, obtiveram redução de RIS e eventos com sirolimus com 30 dias e em seis meses. Ge et al.<sup>63</sup> evidenciaram, aos 12 meses, diminuição de reestenose clínica (4,3% vs 26,9%) e de eventos (15% vs 34,2%) com SES versus SC,

respectivamente; com stent com sirolimus e paclitaxel versus SC, aos seis meses, obtiveram reestenose de 10,9% versus 27% e eventos 10,9% vs 27,7%.

## **Infarto agudo do miocárdio**

Apesar da incerteza de absorção dos fármacos na lesão com trombo, o uso de SF no IAM determinou diminuição da necessidade de RVA e de eventos pela diminuição de reestenose em algumas séries<sup>64-66</sup>, estendendo-se a nove meses com 8,5% versus 15,8% de eventos (sirolimus e SC, respectivamente)<sup>21</sup>. Os estudos recentemente publicados TYPHOON (Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction)<sup>67</sup>, com sirolimus e PASSION (Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention)<sup>68</sup>, com paclitaxel, também avaliaram os resultados no IAM. O estudo TYPHOON demonstrou redução da RVA e de eventos após um ano com sirolimus sem, no entanto, obter diferenças em relação à incidência de reinfarto, mortalidade e trombose de stents. O estudo PASSION, apesar de obter redução de 4% de eventos após um ano em relação ao grupo de SC, não atingiu significância estatística.

## **Multiarteriais**

O ensaio clínico randomizado BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation)<sup>69</sup>, foi delineado para avaliar a sobrevida em pacientes com mais de 65 anos, com doença multivascular, submetidos a tratamento cirúrgico ou percutâneo.

Após cinco anos de seguimento, a sobrevida foi similar para as duas formas de revascularização. Entretanto, após sete anos de acompanhamento, a sobrevida em pacientes tratados com cirurgia foi estatisticamente superior ( $p = 0,0425$ ), principalmente em pacientes diabéticos ( $p = 0,0011$ )<sup>70</sup>. Finalmente, com dez anos de seguimento, os autores, observaram que não houve diferença estatística significativa quanto à mortalidade ou IAM, nestes grupos, para pacientes não-diabéticos<sup>71</sup>. Os diabéticos revascularizados cirurgicamente tiveram maior sobrevida (57,8%) que os diabéticos submetidos à ICP (45,5%) neste período ( $p = 0,025$ ).

O estudo ARTS (Arterial Revascularization Therapies Study)<sup>72</sup>, desenvolvido durante cinco anos em 67 centros, com 1.205 pacientes randomizados para serem submetidos à CRM ou ICP, mostrou que ambos oferecem o mesmo grau de proteção quanto à incidência de morte, IAM e acidente vascular cerebral em coronariopatas com doença multivascular, exceto para diabéticos. Nos pacientes com diabetes, os submetidos a implante de stents tiveram uma mortalidade superior aos submetidos a tratamento cirúrgico, de 13,4% e 8,3%, respectivamente. A incidência de revascularizações repetidas foi significativamente maior no grupo submetido à ICP (30,3%) que no grupo submetido a tratamento cirúrgico (8,8%;  $p < 0,001$ ; RR = 3,46; intervalo de confiança de 95% = 2,61 a 4,60).

Em 2007, foram publicados os resultados de estudo brasileiro, randomizado, comparando o tratamento clínico, percutâneo e cirúrgico após um seguimento de cinco anos (MASS II)<sup>73</sup>. O objetivo primário estabelecido era avaliar a mortalidade total, infarto do miocárdio Q ou angina refratária, necessitando de revascularização. Não houve diferença com significância estatística nos três grupos, em relação à mortalidade. Entretanto, 9,4% dos pacientes com tratamento clínico e 11,2% dos

pacientes submetidos à intervenção necessitaram de novo procedimento, quando comparados aos do tratamento cirúrgico (3,9%;  $p = 0.021$ ). Em relação ao aparecimento de IAM não fatal, houve percentuais de 15,3% para o tratamento clínico, 11,2% para o tratamento percutâneo e 8,3% para o tratamento cirúrgico ( $p < 0.001$ ).

## TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA

A endotelização após o implante de SF é mais lenta e freqüentemente incompleta, sendo um dos fatores responsáveis por eventos trombóticos tardios, o que implica na utilização de AAS continuamente, e de derivados tienopiridínicos por períodos mais longos. Os derivados tienopiridínicos disponíveis são a ticlopidina e o clopidogrel, sendo que este último apresenta menos efeitos colaterais e melhor tolerabilidade a longo prazo, entretanto, com custo mais elevado<sup>74</sup>.

O FDA reconhece a importância da não interrupção da administração do clopidogrel e recomenda a terapia dupla, aspirina-clopidogrel, por pelo menos 12 meses. Além disso, recomenda ainda evitar o implante de SF, quando não for possível garantir o uso durante este período<sup>75</sup>.

Empiricamente, recomenda-se manter o clopidogrel por tempo maior que 12 meses e, possivelmente, até indefinidamente, nas condições abaixo:

- lesões longas;
- múltiplos stents / superposição de stents;
- vasos finos;
- lesões em ponte de safena;
- síndrome coronariana aguda;

- lesões em bifurcação;
- diabetes;
- insuficiência renal.

Cabe, entretanto, sempre pesar o risco inerente à sua utilização.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A resposta coronariana às intervenções percutâneas representa um processo multifacetado, em relação ao qual nem todas as variáveis envolvidas são inteiramente conhecidas. A reparação endotelial normal e a proliferação neointimal excessiva, representam extremos opostos de um processo que se inicia com a lesão do endotélio, ocasionado pelos diversos instrumentais empregados por cardiologistas intervencionistas.

É importante e necessário uma ampla compreensão dos mecanismos envolvidos, nesse processo. Somente desta maneira será possível elevar o sucesso da intervenção percutânea coronária, garantindo também uma maior segurança do procedimento.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grüntzing A. Transluminal dilation of coronary artery stenosis. *Lancet*. 1978;1 (8058):263.
2. Maisel WH. Unanswered questions- drug-eluting stents and the risk of late thrombosis. *N Engl J Med* 2007;356:981-4.
3. 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.
4. Sousa J, Costa M, Abizai A. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation*. 2001;104(17):2007-11.
5. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346(23):1773-80.
6. Colombo A, Iakovou I. Drug-eluting: the new gold standard for percutaneous coronary revascularization. *Eur Heart J*. 2004;25:895-7.
7. Iakovou I, Sangiorgi GM, Stankovic G. Effectiveness of sirolimus-eluting stent implantation for treatment of in-stent restenosis after brachytherapy failure. *Am J Cardiol*. 2004;94:351-4.
8. Iakovou I, Ge L, Michev I. Clinical and angiographic outcome after sirolimus-eluting stent implantation in aortic-ostial lesions. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:967-71.
9. Lemos PA, Hofman S, Regar E, Saia F, Serruys PW. Drug-eluting stents: proceedings of the Euro Paris course on Revascularization Meeting. Paris, France; 2004
10. CENIC. Central de dados em intervenção cardiovascular. Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. São Paulo;2004. Disponível em <http://www.sbhci.org.br>
11. Grube E, Buellesfeld L. Rapamycin analogs for stent-based local drug delivery. Everolimus- and tacrolimus-eluting stents. *Herz* 2004;29:162-6.
12. Poon M, Marx SO, Gallo R, Badimon JJ, Taubman MB, Marks AR. Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration. *J Clin Invest* 1996;98:2277-83.

13. Sousa JE, Costa MA, Sousa AG, Abizaid AC, Seixas AC, Abizaid AS et al. Two year angiographic and intravascular ultrasound follow-up after implantation of sirolimus-eluting stents in human coronary arteries. *Circulation* 2003;107:381-3.
14. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Feres F, Seixas AC, Tanajura LF et al. Four-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up of patients treated with sirolimus-eluting stents. *Circulation* 2005; 114:650-35.
15. Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet* 2004;364:583-91.
16. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al; RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346:1773-80.
17. Holmes Jr. DR, Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Cutlip D, Fitzgerald PJ et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation* 2004;109:634-40.
18. Moses J. Lessons from SIRIUS with new subset analysis. American College of Cardiology Scientific Meeting; New Orleans; 2004.
19. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003;362:1093-9.
20. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM et al. The Canadian study of the sirolimus eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1110-5.

21. Lemos PA, Hoye A, Goedhart D, Arampatzis CA, Saia F, Van der Giessen WJ et al. Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *Circulation* 2004;109:1366-70
22. Urban P, Gerschlick AH, Guagliumi G, Guyton P, Lotan C, Schofer J et al. Investigators de e-Cypher. The e-Cypher registry: objectives and organization. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2004;53 (Suppl 1):18s-21s.
23. Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc* 1971;93:2325-7.
24. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003;107:38-42.
25. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003;108:788-94.
26. Ellis S. TAXUS V Trial Global Results TAXUS V Trial Global Results. Expanding the Randomized Data. Annual Scientific Session of the American College of Cardiology. Orlando, USA; 2005. Caixeta.p 65-89 14/9/2005.
27. Martin L. Taxus VI Trial Presentation. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Symposium. Washington, USA; 2004.
28. Morice MC. Annual Scientific Session of the American College of Cardiology. Orlando, USA; 2005.
29. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, Juni P, Raber L, Wenaweser P et al. Sirolimus eluting stents and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2005;353:653-62.

30. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Schuhlen H, Von Beckerath N et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 2005;353:663-70.
31. Kastrati A, Dibra A, Eberle S, Mehilli J, Suarez de Lezo J, Goy JJ, et al. Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;294(7):819-25.
32. Silva EER. Angioplastia Convencional na Reestenose Coronária Após Implante de Stent: Importância do Ultrasson Intracoronariano. (Tese Doutorado). São Paulo: Escola Paulista de Medicina. Universidade Federal de São Paulo, 2000. 125p.
33. Costa MA, Simon DI. Molecular basis of restenosis and drug-eluting stents. *Circulation*. 2005; 111(17):2257-73.
34. Fischman DL, Leon MB, Baim DS. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1994; 331:496-501.
35. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Méd*. 1994;331:489-95.
36. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation*. 1999;100:1872-8.
37. Chen MS, John JM, Chew DP. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J*. 2006;151(6):1260-314.
38. Nayak AK, Kawamura A, Nesto RW. Myocardial infarction as a presentation of clinical in-stent restenosis. *Circ J*. 2006;70(8):1026-29
39. Weaver WD, Reisman MA, Griffin JJ. Optimum percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with routine stent strategy trial (OPUS-1): a randomised trial. *Lancet*. 2000;355(9222):2199-203
40. Honda Y, Fitzgerald P. Stent thrombosis: an issue revisited in a changing world. *Circulation*. 2003;108:2-5.
41. Wang F, Stouffer GA, Waxman S, Uretsky BF. Late coronary stent thrombosis: early vs. late stent thrombosis in the stent era. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002;55:142-7.

42. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, et al. Late Thrombosis in drug-eluting stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*. 2004;364:1519-21
43. Pfisterer M, Brunner-La Rocca H-P, Buser PT, for the BASKET-LATE Investigators. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2592-5.
44. Nordman A, 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.
45. Jaffe R, Strauss BH. Late and very late thrombosis of drug-eluting stents: evolving concepts and perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:119-27.
46. Food and Drug Administration. Circulatory System Devices Advisory Panel transcript for December 8, 2006, meeting.  
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/transcripts/2006-4253t2.rtf>.
47. 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(10):1020-9.
48. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293(17):2126-30.
49. Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Bonetti PO, Osswald S, Linka A, et al; BASKET Investigators. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitats Trial (BASKET). *Lancet*. 2005;366(9489):921-9.
50. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents. A cause for concern. *Circulation*. 2007;115:1440-5.
51. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med*. 2007;356(10):1009-19.

52. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med.* 2007;356(10):1030-9.
53. 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(10): 998-1008.
54. Kaul S, Diamond G. Drug eluting stents: Balancing risks and benefits.  
[http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/slides/2006-4253oph2\\_09\\_Kaul.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/slides/2006-4253oph2_09_Kaul.pdf) 2006
55. Nakamura S, Muthusamy TS, Bae JH. Impact of sirolimus-eluting stent on the outcome of patients with chronic total occlusions. *Am J Cardiol.* 2005;95(2):161-6.
56. Hoye A, Tanabe K, Lemos PA. Significant reduction in restenosis after the use of sirolimuseluting stents in the treatment of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(11):1954-8.
57. Colombo A, Moses JW, Morice MC. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation.* 2004;109(10):1244-9.
58. Pan M, de Lezo JS, Medina A. Rapamycin-eluting stents for the treatment of bifurcated coronary lesions: a randomized comparison of a simple versus complex strategy. *Am Heart J.* 2004;148(5):857-64.
59. Ge L, Tsagalou E, Iakovou I. In-hospital and nine month outcome of treatment of coronary bifurcational lesions with sirolimus-eluting stent. *Am J Cardiol.* 2005;95(6):757-60.
60. Sheiban I, Moretti C, Lombardo C. Drug-eluting stents vs bare metal stents in the treatment of unprotected left main coronary artery disease: immediate and long term clinical outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(3):54A.
61. Nakamura S, Muthsamy T, Bae JH. Durable clinical benefit following sirolimus-eluting stent deployment on the outcome of patients with unprotect left main coronary arteries: multicenter registry two years results. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(3):54A.
62. Chu W, Rha SW, Torguson R. Efficacy of sirolimus-eluting stents in comparison to bare metal stents for saphenous vein graft intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(3):26A.

63. Ge L, Iakovou I, Sangiorgi GM. Treatment of saphenous vein graft lesions with drug-eluting stents: immediate and midterm outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(7):989-94.
64. Saia F, Lemos PA, Lee CH. Sirolimus-eluting stent implantation in ST-elevation acute myocardial infarction: a clinical and angiographic study. *Circulation.* 2003;108(16):1927-9.
65. Lemos PA, Saia F, Hofma SH. Short- and long term clinical benefit of sirolimus-eluting stents compared to conventional bare stents for patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(4):704-8.
66. Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and baremetal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial. *JAMA.* 2005;293(17):2109-17.
67. Spaulding C, Henry P, Teiger E. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;355(11):1093-104.
68. Laarman GJ, Suttorp MJ, Dirksen MT. Paclitaxel- Eluting versus Uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2006;355:1105-13.
69. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med.* 1996;335(4):217-25.
70. Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(5):1122-9.
71. BARI Investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI Randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(15):1600-6.
72. Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, Sousa JE, Jatene A, Bonnier JJ, et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(4):575-81.
73. Hueb W, Ramires JA, Jatene FB, Gersh BJ, Oliveira SA. Five-Year Follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). *Circulation.* 2007;115:1082-9.



74. Silber S, Albertsson P, Aviles FF. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*.2005;26(8):804-47.
75. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB , et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Cardiology/American Heart Association/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation*. 2006;113:156-75.

## ARTIGO ORIGINAL

### **Características Clínicas e Angiográficas de Pacientes Submetidos à Angioplastia Transluminal Coronária com Implante de Stents Farmacológicos Liberadores de Paclitaxel e Sirolimus**

### **Clinical and Angiographic Characteristics of Patients who Underwent Coronary Artery Intervention with Paclitaxel and Sirolimus Drug-Eluting Stents**

Titulo resumido: Coronary artery intervention with drug-eluting stents

**Jesus Reyes Livera<sup>(1,2)</sup>, Edgar Guimarães Victor<sup>(2,3)</sup>**

<sup>1</sup>Procardio Diagnóstico e Urgências Cardiológicas, Recife- Pernambuco

<sup>2</sup>Real Hospital Português de Beneficência, Recife – Pernambuco

<sup>3</sup>Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco

Endereço para correspondência: Jesus Reyes Livera.

Av. 17 de Agosto, nº 7483, Aptº. 102A, Condomínio Guilherme Pontes, Casa Forte

Recife – PE, Brasil, CEP: 52.060-590.

**E-mail: [jesuslivera@uol.com.br](mailto:jesuslivera@uol.com.br)**

---

\*Artigo Original a ser submetido para publicação e formatado de acordo com as normas da Revista Brasileira de

Cardiologia Invasiva [http:// www.rbc.org.br](http://www.rbc.org.br)

## RESUMO

**Fundamentos:** A expansão das indicações para o uso dos stents farmacológicos (SF) liberadores de sirolimus e de paclitaxel inclui lesões de complexidade crescente e populações com perfil clínico mais grave daquele dos estudos randomizados fundamentais. **Objetivo:** Avaliar a eficácia tardia em uma série consecutiva de casos tratados com SF de primeira geração. Confirmar essa eficácia na prática clínica diária, avaliar a utilização generalizada e identificar preditores de eventos cardíacos adversos maiores. **Método:** Análise de 49 pacientes submetidos à angioplastia coronária com implante de SF, durante o período de janeiro de 2004 a setembro de 2007, no Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco. Os pacientes foram tratados com um ou mais SF e acompanhados por um período de aproximadamente 2,8 anos. Desta série, 17 pacientes foram tratados com stent Cypher (sirolimus) e 32 com stent Taxus (paclitaxel). A média das idades dos pacientes foi de  $66,06 \pm 12,48$  anos; 63,3% eram do sexo feminino; 57,1% diabéticos insulino dependentes e 93,9% tinham doença arterial coronária familiar. **Resultados:** Um total de 54 vasos foram tratados, nos 49 pacientes analisados, sendo implantados 61 stents. Após  $22,21 \pm 9,79$  meses de seguimento total, eventos cardíacos adversos maiores ocorreram em 4 pacientes (8,2%), sendo 1 (2,04%) óbito cardíaco; 2 (4,08%) infartos agudos do miocárdio e 1 (2,04%) com necessidade de revascularização da lesão alvo. Não houve, durante o acompanhamento, casos de trombose de stent. Mesmo não sendo considerados como eventos adversos, foram observados em 3 pacientes (6,1%) sangramentos maiores. **Conclusão:** O acompanhamento destes pacientes mostrou taxas de eventos maiores, necessidade de revascularização da lesão alvo e trombose compatíveis com os estudos randomizados. Apesar de tratar-se de uma série pequena, foi possível comprovar a segurança e efetividade destes SF de primeira geração.

**DESCRITORES:** Stent. Angioplastia transluminal percutânea coronária. Sirolimus. Paclitaxel. Reestenose coronária.

## SUMMARY

**Background:** Indications for the implantation of sirolimus and paclitaxel eluting stents are in progressive expansion and include complex lesions and subsets of patients with clinical and demographic characteristics very different from those of early pivotal randomized trials. **Objective:** To evaluate the long-term efficacy of sirolimus and paclitaxel drug eluting stents (DES) implanted in a sequential series of patients. To assess the safety of DES in daily clinical practice. Evaluation of the worldwide utilization of DES and the identification of predictors of major adverse cardiovascular events. **Method:** From January 2004 through September 2007, 49 patients treated with one or more than one stent (either Cypher or Taxus) at Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco were included in this analysis. A total of 17 patients were treated with the Cypher stent (sirolimus) and 32 were treated with the Taxus stent (paclitaxel). The mean age of the sample was  $66,06 \pm 12,48$  years ; 63,3% were women, 57,1% were insulin-dependent diabetics and 93,9% had history of familiar coronary artery disease. **Results:** A total of 54 coronary vessels were treated in our sample of 49 patients, and 61 stents were implanted. After a mean clinical follow-up of  $22,21 \pm 9,79$  months, adverse cardiac events occurred in four patients (8,2%), including: one (2,04%) cardiac death; two (4,08%) myocardial infarctions and one (2,04%) of additional target-vessel revascularization. There was no stent thrombosis related. A total of three patients (6,1%) had major bleeding as the most important vascular complication. **Conclusion:** This analysis demonstrated the efficacy and safety of first generation drug-eluting stents, with rates of major adverse cardiac events similar to the observed in closely monitored randomized trials.

**DESCRIPTORS:** Stents. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. Sirolimus. Paclitaxel. Coronary restenosis.

## INTRODUÇÃO

A angioplastia transluminal coronária com implante de stent é uma das principais formas de revascularização miocárdica. A expansão das indicações para o uso dos stents farmacológicos, liberadores de sirolimus e paclitaxel, inclui lesões de complexidade crescente do tipo; doença multiarterial, diabetes, lesões em bifurcação, tronco de coronária esquerda, vasos finos, lesões longas, oclusões crônicas e pontes de veia safena. Estes stents, de primeira geração, são altamente efetivos na inibição da hiperplasia neointimal, principal determinante da ocorrência de reestenose após o seu implante, conseqüentemente reduzindo a necessidade de nova revascularização da lesão alvo<sup>1,2</sup>. Mesmo em situações de maior complexidade, tanto clínica quanto angiográfica, a sobrevida livre de eventos a longo prazo é superior a 90%<sup>3</sup>. Publicações recentes, incluindo metanálises e estudos de observação, conferem aos stents farmacológicos um percentual maior na taxa de trombose tardia e muito tardia<sup>4,5</sup>.

Os stents com eluição de fármacos têm demonstrado uma redução significativa da reestenose e da necessidade de nova revascularização da lesão alvo, quando comparados ao stent convencional, tendo assim, evolução clínica mais favorável. A ampliação desta técnica, para situações não recomendadas pelo órgão governamental dos Estados Unidos da América, que faz o controle dos alimentos e medicamentos, a “Food and Drug Administration” (FDA), questiona sobre a segurança e efetividade, a longo prazo, dos stents farmacológicos em grupos de pacientes de maior complexidade<sup>6-9</sup>.

Através deste estudo buscou-se analisar os efeitos do implante de stents farmacológicos de primeira geração, em um grupo de pacientes. Foram avaliados os resultados em um período de seguimento de até 2,8 anos de evolução clínica.

## **MÉTODO**

### **Casuística**

No período de janeiro de 2004 a setembro de 2007 foram tratados com stent farmacológico 107 pacientes, dos quais 49 (45,8%) foram selecionados por utilizarem após ICP implante de stent dos tipos Cypher® e Taxus®. A média das idades dos pacientes foi de 66,06 anos (DP =  $\pm$  12,48). Foram utilizados um total de 61 SF para o tratamento de 54 vasos em uma população de 49 pacientes.

A pesquisa, realizada no Setor de Cardiologia Intervencionista do Real Hospital Português de Beneficência, em Pernambuco (RHPBP), foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos, conforme determina a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (Anexo 3). Um termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado por todos os pacientes (Anexo 1).

### **Crítérios de inclusão e exclusão**

O estudo incluiu pacientes do sexo masculino e feminino, portadores de isquemia coronariana comprovada por teste indutor de isquemia positivo, angina do peito estável ou instável, infarto agudo do miocárdio, lesões coronarianas com obstrução da luz arterial pela avaliação angiográfica acima de 70%. Foram excluídos os casos de pacientes com contra-indicação para o uso de qualquer dos antiplaquetários,

previstos pelo protocolo farmacológico definido ou que necessitassem de algum procedimento não cardíaco no prazo de  $\leq 6$  meses.

### **Stents utilizados**

Foram utilizados, neste estudo, dois tipos de stents farmacológicos: stents Cypher®, liberadores de sirolimus e stents Taxus®, liberadores de paclitaxel. A escolha do tipo de stent ficou a critério do investigador.

No stent Cypher®, o sirolimus na formulação de liberação lenta, é adsorvido numa mistura de polímero não biodegradável de 5 mm de espessura aplicada sobre a plataforma Bx Velocity® (Cordis, J & J), que se constitui num stent tubular multicelular, de aço inoxidável, perfurado a laser, sendo balão-expansível<sup>10,11</sup>.

O stent Taxus® (Boston Scientific®), com liberação lenta de paclitaxel, demonstrou bons resultados nos estudos fundamentais<sup>12,13</sup>. O paclitaxel é um agente com potente atividade antitumoral, induzindo a redução da proliferação e da migração de células. É altamente lipofílico, exercendo duradouro efeito celular, aumentando a estabilização dos microtúbulos não funcionantes<sup>14,15</sup>.

### **Medicações utilizadas**

O protocolo medicamentoso antitrombótico incluiu a combinação de dois agentes antiplaquetários, com distintos sítios de ação: o ácido acetilsalicílico (AAS) e o

clopidogrel. O pré-tratamento com AAS (200mg) e clopidogrel (300mg) foi realizado 24 horas antes da intervenção, para os casos eletivos, ou de três a seis horas antes do procedimento, para a síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST (SCA S/ST). Nas situações de infarto agudo do miocárdio (IAM), a dose de ataque da medicação foi administrada na sala de hemodinâmica.

O nível de anticoagulação foi monitorizado durante os procedimentos, utilizando-se o tempo de coagulação ativado (TCA). Os pacientes receberam, no mínimo, 100 UI/kg de heparina, não fracionada, no início da intervenção. Doses adicionais de heparina foram administradas, quando necessário, objetivando atingir TCA entre 250 s e 350 s. Quando foi necessária a utilização concomitante de inibidores da glicoproteína IIb-IIIa (GP IIb/IIIa), administrou-se 70 UI/kg de heparina, procurando atingir TCA entre 200 s e 300 s<sup>16</sup>.

Os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa foram utilizados nos pacientes submetidos ao procedimento na vigência de SCA e nos diabéticos<sup>17</sup>.

## **Angioplastia coronária**

Todos os pacientes foram submetidos à rigorosa avaliação clínica, eletrocardiográfica e laboratorial antes e após a realização da angioplastia coronária. As intervenções foram realizadas por acesso femoral e seguiram rigorosamente as diretrizes nacionais e internacionais sobre intervenção coronária percutânea (ICP)<sup>18</sup>.

Sempre que julgado necessário, foi praticada a pré-dilatação da lesão alvo, com pressões não superiores a 8 atm, com o objetivo de não traumatizar, com o cateter-balão, os segmentos adjacentes à lesão. As dimensões dos stents foram definidas com

base no método visual simples e por angiografia digital quantitativa (ADQ), tendo como parâmetros, o calibre do cateter-guia para a estimativa da extensão da lesão obstrutiva e do diâmetro de referência coronariano. A relação de calibre balão-coronária adotada foi na proporção 1:1. As endopróteses escolhidas foram liberadas numa extensão tal que cobrissem toda a lesão alvo, ultrapassando-a, proximal e distalmente, numa razão de extensões > 1,2:1 (stent: lesão). Todos os stents foram expandidos com 12 ou mais atmosferas. Em todos os implantes foi realizada a pós-dilatação, com pressões em torno de 14 a 16 atm, utilizando cateteres-balão não complacentes. A pós-dilatação sempre foi praticada com balão mais curto que o stent, rigorosamente dentro da endoprótese, evitando qualquer barotrauma nas bordas não cobertas pela prótese. A técnica direta de implante de stent também foi adotada em algumas situações<sup>19</sup>. Em nenhum dos casos houve utilização de ultrassom intracoronário.

Todas as imagens foram adquiridas utilizando-se o mesmo aparelho (Integris 2000®, Philips®, Holanda). Os procedimentos foram monitorados pela angiografia coronária quantitativa e considerou-se sucesso técnico à obtenção de lesão residual, < 20%, sem a presença de trombos, dissecções nas bordas das próteses, assim como também, comprometimento na velocidade do fluxo coronariano<sup>18</sup>.

A retirada do introdutor arterial ocorreu imediatamente após a intervenção, quando se empregaram os dispositivos hemostáticos. A decisão sobre a utilização desses dispositivos, bem como a escolha do tipo de ocluser (Angio-Seal® ou Perclose®) seguiram critérios do operador<sup>20</sup>. Quando a opção foi pela não utilização dos dispositivos hemostáticos, a retirada do introdutor arterial por compressão manual ocorreu quatro a seis horas após o final da intervenção, com nível de TCA sempre inferior a 180 s<sup>16</sup>.

Após o procedimento, o AAS foi mantido indefinidamente, na dose de 100 mg por dia e o clopidogrel, na dose de 75 mg diários, por, no mínimo, 12 meses. Todos os pacientes foram orientados para não descontinuarem a medicação antiplaquetária, a não ser sob orientação médica.

### **Análise angiográfica**

As medidas por ADQ foram efetuadas utilizando-se um software dedicado (CMS-Medis®, Leiden, Holanda), com sistema automático de detecção de bordas, obtendo-se o diâmetro de referência (DR) do vaso, o diâmetro luminal mínimo (DLM), a extensão da lesão e o percentual de estenose (%).

### **Acompanhamento clínico**

Durante o internamento, todos os pacientes foram submetidos à avaliação eletrocardiográfica e dos marcadores bioquímicos (CK e CKMB), em três momentos: antes e após o procedimento, assim como também, na alta hospitalar. Esta última era autorizada sempre na dependência da ausência de alterações significativas.

Por tratar-se de uma série de pacientes da rede privada não houve dificuldade maior para o acompanhamento através de consultas clínicas. Os períodos preestabelecidos de avaliação foram: um mês, seis meses e doze meses de evolução e, anualmente, totalizando um período de seguimento de até 2,8 anos de avaliação clínica. O acompanhamento teve como objetivo colher informações sobre o quadro clínico e para a verificação de eventos cardíacos adversos maiores (óbito, IAM e novas

revascularizações) e também para a confirmação do uso adequado da terapêutica antiplaquetária protocolar.

### **Definição de eventos cardíacos**

Em relação aos eventos cardíacos maiores (ECAM) o óbito de origem cardíaca foi definido como morte em razão de evento cardiovascular (infarto do miocárdio, baixo débito cardíaco, arritmias). Tendo como base as alterações eletrocardiográficas e/ou enzimáticas, classificou-se o IAM como sem ou com supradesnivelamento do segmento ST. IAM foi definido pela presença de novas ondas Q patológicas, em duas ou mais derivações contíguas, ou elevação da creatina quinase (CK) ou sua isoenzima MB (CK-MB) > 3 vezes o valor normal, durante a hospitalização, ou > 2 vezes o limite superior da normalidade, após a alta hospitalar<sup>18</sup>. Definiu-se como revascularização do vaso alvo, a ocorrência de novo procedimento de revascularização percutânea ou cirúrgica dentro do stent implantado no procedimento-índice ou no segmento vascular, que incluía os 5 mm proximais e 5 mm distais ao stent. Como definições de trombose de stents (TS) foram utilizadas aquelas selecionadas pelo Academic Research Consortium (ARC)<sup>21</sup>, definitiva (confirmação angiográfica ou anátomo-patológica), provável (morte súbita < 30 dias, após o implante de stent ou infarto relacionado à região da artéria tratada, mesmo sem confirmação angiográfica) e possível (morte súbita > 30 dias após o procedimento). Quanto à classificação em relação ao tempo de ocorrência, a TS foi dividida em; aguda e subaguda ( $\leq$  30 dias), tardia (31 dias a 360 dias) e muito tardia (> 360 dias).

## **Complicações vasculares**

Definiu-se como complicação vascular a ocorrência de: pseudo-aneurisma da artéria femoral; hemorragia retroperitoneal; fístula artério-venosa; trombose ou embolia no leito arterial, utilizado como via de acesso; sangramento externo ou hematoma significativo, quando determinantes de queda dos níveis de hemoglobina superior a 3 g/dl, levando à necessidade de transfusão de sangue ou prolongamento da internação hospitalar. As complicações vasculares, após intervenções percutâneas coronárias, ocorrem em cerca de 1,3% a 9% dos casos, quando o procedimento é realizado por acesso femoral<sup>22,23</sup>, como na presente série.

## **Análise estatística**

Análise descritiva: Com o objetivo apenas de caracterizar a amostra estudada, são apresentadas em forma de tabelas ou gráficos, as frequências relativas (percentuais) e absolutas (N) das classes de cada variável qualitativa. Para as variáveis quantitativas foram utilizadas médias e medianas para resumir as informações e desvios-padrão, mínimo e máximo, para indicar a variabilidade dos dados.

Análise dos fatores de risco para evento: Com o objetivo de identificar os principais fatores (variáveis) que alteram o risco de evento foi realizada uma análise univariada. Neste tipo de análise, para cada variável é realizado um teste de significância que indica se a variável em questão influencia ou não na chance de ter

evento. A análise permite avaliar a influência isolada de cada variável desconsiderando o efeito das demais.

No caso de variáveis qualitativas, foi comparada a proporção de evento nas diferentes categorias através do teste Exato de Fisher (valores esperados foram inferiores a 5). No caso de variável quantitativa – idade – foi aplicado o teste t-Student, para a comparação de médias entre dois grupos independentes (com evento versus sem evento). Valores de p menores do que 0,05 indicam que existe diferença estatisticamente significativa. A análise estatística foi realizada com o uso do Statistical Package for Social Science (SPSS Inc., versão 12,0).

## **RESULTADOS**

### **Características gerais da população**

Após terem os critérios de inclusão preenchidos, trinta e dois pacientes receberam stents liberadores de paclitaxel (65,3%) e 17 (34,7%) receberam stents liberadores de sirolimus. A média de stents implantados, por paciente, foi de 1,2. Para as finalidades dos desfechos, foram considerados os dados referentes aos 49 pacientes.

A amostra estudada teve a idade média de 66 anos (41-94 anos), sendo 63,3% dos pacientes do sexo feminino, 57,1% de diabéticos insulino-dependentes, 81,6% com dislipidemia, 87,8% portadores de hipertensão arterial e 93,9% tinham DAC familiar. Por outro lado, o número de eventos coronarianos caracterizados por história progressiva de insuficiência renal foi baixo, bem como de procedimentos de revascularização miocárdica cirúrgica. Um total de 51,0% dos pacientes realizaram o procedimento com quadro de angina instável. Não foram observadas diferenças significativas entre os

grupos em relação às características clínicas, com predomínio do sexo feminino e de grande percentual de diabéticos dependentes do uso de insulina. O tempo de acompanhamento atingiu a média de  $22,21 \pm 9,97$  meses. Estas características da população estudada estão pormenorizadas na Tabela 1.

**Tabela 1:** Distribuição de frequência amostral segundo sexo e características clínicas

Variáveis	N	%
Sexo		
Masculino	18	36,7
Feminino	31	63,3
Angina estável	23	46,9
Angina instável	25	51,0
IAM	1	2,0
Hipertensão arterial	43	87,8
Dislipidemia	40	81,6
Diabetes Mellitus (insulino-dependente)	28	57,1
Revascularização miocárdica prévia	8	16,3
Insuficiência renal	2	4,1
Infarto prévio na parede relacionada ao vaso a ser tratado	7	14,3
Infarto prévio na parede não relacionada ao vaso alvo	8	16,3
Angioplastia prévia no vaso alvo e na lesão alvo	7	14,3
Angioplastia prévia no vaso alvo mas não na lesão alvo	1	2,0
Angioplastia em outro que não vaso alvo	5	10,2
DAC familiar	46	93,9

**IAM = infarto agudo do miocárdio; DAC = doença arterial coronariana**

Entre os pacientes tratados, 89,7% eram uniarteriais. Quanto à morfologia, a lesão mais comumente tratada foi do tipo B (53,1%), conforme a classificação do American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/ AHA)<sup>18</sup>. A média da extensão das lesões tratadas foi de 20,71 mm (DP = ± 5,94 mm). As extensões dos stents farmacológicos implantados variaram de 10 a 33 mm. O diâmetro de referência médio foi 2,96 mm (DP = ± 0,30 mm) e os diâmetros variaram de 2,5 a 3,5 mm. A extensão de prótese mais frequentemente usada foi de 16 mm (20,4%) e o diâmetro mais frequentemente escolhido foi de 3,0 mm (53,1%). A artéria descendente anterior e a artéria coronária direita foram tratadas na mesma proporção, 28,6%. Nesta amostra, 87,8% apresentavam fração de ejeção do ventrículo esquerda (FEVE) acima de 40%. Cerca de 41,0% das artérias coronárias apresentavam imagem angiográfica sugestiva de calcificação. Todos os pacientes que tiveram o stent implantado na artéria circunflexa (22,4%), utilizaram o Taxus®. Os pormenores mais importantes relacionados às características angiográficas e do procedimento estão expostos nas Tabelas 2 e 3.

**Tabela 2:** Características angiográficas

Variáveis	N	%
Nº de vaso tratado		
Um	44	89,7
Dois	5	10,2
Vaso Alvo		
CD	14	28,6
CD e CX	4	8,2
CX	11	22,4
DA	14	28,6
DA e CD	2	4,1
Ponte de veia safena-CD Leito arterial (VP) e CX.	1	2,0
Ponte de veia safena AO-CD	1	2,0
Ponte de veia safena DG-MG de passagem	1	2,0
Tronco de coronária esquerda (TCE)	1	2,0
Tratamento prévio da lesão alvo		
Não	42	85,7
Sim	7	14,3
Ventriculografia esquerda (FEVE)		
< 40%	6	12,2
> 40%	43	87,8
Condição de implante do stent		
Angina instável	17	34,7
Eletiva	31	63,3
Urgência	1	2,0
Tipo de lesão tratada*		
B	26	53,1
C	22	44,9
B e C	1	2,0
Tipo de Stent		
Taxus®	32	65,3
Cypher®	17	34,7
Presença de Cálcio		
Não	29	59,2
Sim	20	40,8
Presença de Trombo		
Não	44	89,8
Sim	5	10,2

**CD = artéria coronária direita; DA = artéria descendente anterior; CX = artéria circunflexa; PVSAO-CD = ponte de veia safena aorta-coronária direita; PVSAO-DG-MG PASSAGEM = ponte de veia safena aorta-diagonal-marginal de passagem; TCE = tronco de coronária esquerda; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo.**

(\*) Classificação da American Heart Association e do American College of Cardiology (AHA/ACC).

**Tabela 3:** Estatísticas descritivas da extensão da lesão e do diâmetro de referência.

	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Extensão da lesão* (mm)	49	20,71	5,94	10	33
Diâmetro de referência (mm)	49	2,96	0,30	2,5	3,5

\*Nos casos em que foram tratadas duas lesões no mesmo paciente foi considerada a extensão maior.

Os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa foram administrados em 28 pacientes (57,1%). Clopidogrel e AAS foram administrados em todos os pacientes. Nenhum paciente desta série utilizou ticlopidina (Tabela 4).

**Tabela 4:** Distribuição amostral segundo medicações.

Medicação	N	%
Aspirina	49	100
Ticlopidina	0	0,0
Clopidogrel	49	100
Antagonistas da GP IIb-IIIa	28	57,1

A técnica convencional de implante de stent foi escolhida em 75,5% das situações. Apenas 12 pacientes (24,5%) utilizaram a técnica direta de implante. O sucesso técnico do implante foi observado em todos os casos. No momento da alta hospitalar, todos os pacientes, à exceção do caso que evoluiu a óbito, 12 horas após o procedimento, receberam a orientação para manter a terapêutica antiplaquetária dupla (AAS + clopidogrel) nas doses prescritas por um ano. Os dados de seguimento foram obtidos de 48 (97,9%) pacientes dos 49 tratados com mais de seis meses de evolução.

Na Tabela 5, estão descritos os eventos cardíacos adversos maiores, detectados no estudo. Após um seguimento médio de 22,21 meses, um total de 4 (8,2%) pacientes cursaram ao longo do tempo com algum tipo de adversidade. Quanto a infarto do miocárdio, 2 (4,1%) pacientes apresentaram IAM sem supradesnivelamento do segmento ST.

## Desfechos finais do procedimento

**Tabela 5:** Distribuição Amostral Segundo Desfechos.

Desfechos	N	%
Sucesso primário	49	100
IAM não Q	2	4,1
IAM Q	0	0,0
Revascularização da lesão alvo por ICP	0	0,0
Revascularização da lesão alvo por cirurgia	1	2,0
Óbito	3*	6,1
Trombose de stent	0	0,0
Sangramento maior	3	6,1
Evento <sup>+</sup>	4	8,2

\* Dos 3 óbitos, apenas 1 (2%) foi óbito cardíaco.

+ Evento = revascularização, IAM ou óbito cardíaco

Um paciente que havia implantado um stent Taxus® liberador de paclitaxel, na artéria descendente anterior, apresentou IAM não Q aos seis meses. Após novo estudo hemodinâmico, foi encaminhado à revascularização miocárdica cirúrgica. O segundo caso de IAM não Q, ocorreu 40 dias após o implante de stent Cypher® liberador de sirolimus, em artéria circunflexa. O cateterismo cardíaco mostrou resultado mantido a nível de stent implantado e confirmou oclusão de ramo secundário. Como descrito, um (2,0%) paciente foi encaminhado para revascularização da lesão alvo por cirurgia após seis meses de implante de stent.

Dos três óbitos, apenas um (2%) foi caracterizado como de causa cardíaca. Este paciente realizou implante de stent Taxus® liberador de paclitaxel em artéria circunflexa. Além disso, o paciente era portador de insuficiência renal em programa de hemodiálise e utilizou inibidor da glicoproteína IIb/IIIa, corrigido durante o procedimento. Foi a óbito subitamente, 12 horas após a intervenção, com sangramento retroperitoneal, provavelmente, devido aos níveis de hematócrito e hemoglobina diminuídos abruptamente. Esse óbito foi relacionado ao procedimento.

Nos outros dois casos de óbito não foi constatado que estivessem relacionados ao procedimento. Uma paciente de 83 anos que recebeu implante de stent, em artéria descendente anterior, era portadora de hipertensão arterial, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca e renal. Reinternada no serviço, seis meses após o procedimento, com infecção respiratória que evoluiu para infecção generalizada, permanecendo internada por 30 dias e a avaliação cardiológica descartou trombose de stent. O óbito, aparentemente, não foi relacionado com a angioplastia.

O terceiro óbito ocorreu em paciente de 93 anos, que tratou a artéria coronária direita com stent farmacológico liberador de paclitaxel. Portadora de insuficiência renal e cardíaca, diabetes, hipertensão, DAC familiar, foi internada sete meses após o procedimento com infecção respiratória que evoluiu para sepse. Nesse caso, também foi descartada trombose de stent e o óbito, aparentemente, não foi relacionado com a angioplastia.

Ao longo do acompanhamento não houve caso comprovado de trombose de stent. Além disso, apesar de não ser considerado como evento maior adverso, a presença de complicações vasculares não foi desprezível. Foi observado que três (6,1%) pacientes apresentaram sangramentos maiores. Como descrito anteriormente, um paciente faleceu 12 horas após a angioplastia por sangramento grave. O segundo paciente, idoso, portador de insuficiência cardíaca, tinha realizado angioplastia 10 dias antes. Chegou na emergência cardiológica com IAM, utilizou inibidor da glicoproteína IIb/IIIa, necessitando de transfusão sanguínea.

Um terceiro paciente apresentou sangramento importante que necessitou de transfusão sanguínea, provavelmente por colocação inadequada de oclisor de artéria femoral. Nas Tabelas 6 e 7, é possível observar que quando é feita a análise dos fatores

associados (variáveis clínicas) nenhuma variável apresentou associação estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) com eventos indesejáveis.

**Tabela 6:** Fatores associados (variáveis clínicas) com evento.

Variáveis	N	Evento (%)	p-valor
Sexo			
Feminino	18	16,7	
Masculino	31	3,2	0,134
HAS			
Não	6	0,0	
Sim	43	9,3	> 0,999
Dislipidemia			
Não	9	11,1	
Sim	40	7,5	0,569
DM			
Não	21	4,8	
Sim	28	10,7	0,625
Revascularização Prévia			
Não	41	9,8	
Sim	8	0,0	> 0,999
Insuficiência Renal			
Não	47	6,4	
Sim	2	50,0	0,158
IAM Prévio			
Não	35	5,7	
Sim	14	14,3	0,568
Angioplastia Prévia			
Não	37	5,4	
Sim	12	16,7	0,248
DAC Familiar			
Não	3	0,0	
Sim	46	8,7	> 0,999
Angina estável	23	8,7	
Angina instável	25	8,0	
IAM	1	0,0	> 0,999

HAS = hipertensão arterial sistêmica; DM = diabetes mellitus; IAM = infarto agudo do miocárdio; DAC = doença arterial coronariana

**Tabela 7:** Comparação da idade com relação a evento

<b>Evento</b>	<b>N</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio Padrão</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
Não	45	65,67	12,03	41	91
Sim	4	70,50	18,50	50	94
Total	49	66,06	12,48	41	94

**p-valor = 0,467**

Em relação às características angiográficas a amostra analisada também não apresentou associação estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) com evento, como é observado na Tabela 8.

**Tabela 8:** Fatores associados (variáveis clínicas) com evento.

<b>Variáveis</b>	<b>N</b>	<b>Evento (%)</b>	<b>p-valor</b>
Presença de Cálculo			
Não	29	6,9	
Sim	20	10,0	> 0,999
Extensão da Lesão*			
< = 30 mm	46	8,7	
> 30 mm	3	0,0	> 0,999
Nº de vaso tratado			
Um	44	9,1	
Dois	5	0,0	> 0,999
Tipo de Stent			
Taxus®	32	9,4	
Cypher®	17	5,9	> 0,999

\* Extensão da maior lesão, nos casos onde o paciente tinha duas lesões.

Ao longo da evolução clínica dos pacientes, houve um caso de óbito durante o período da internação hospitalar no procedimento índice. Os outros pacientes foram seguidos, prospectivamente, por um período de 22,21 meses. Dois pacientes apresentaram IAM s/ST ao eletrocardiograma (ECG), antes dos seis meses de procedimento. Um paciente foi encaminhado à RLA, por cirurgia, em torno do sexto mês.

Na Tabela 9 é analisado o perfil dos quatro pacientes que apresentaram evento clínico. Chama a atenção, a presença de fatores de risco para eventos cardiovasculares como, hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia. Verificamos também que nenhum destes pacientes tinha antecedentes de CRM.

**Tabela 9:** Perfil dos pacientes que tiveram evento.

Hipertensão arterial	N	4
	%	100,0%
Dislipidemia	N	3
	%	75,0%
Diabetes Mellitus	N	3
	%	75,0%
Insuficiência renal	N	1
	%	25,0%
IAM Prévio	N	2
	%	50,0%
Angioplastia Prévia	N	2
	%	50,0%
DAC familiar	N	4
	%	100,0%

N = 4

IAM = infarto agudo do miocárdio; DAC = doença arterial coronariana

## DISCUSSÃO

Os resultados verificados nesta análise demonstram que o uso rotineiro dos SF Cypher® e Taxus® é efetivo (baixas taxas de eventos cardíacos maiores e de revascularização da lesão alvo), a curto e longo prazos, e que os resultados dos estudos randomizados<sup>13,24</sup> podem ser replicados na prática, a despeito da inclusão atual de pacientes com uma grande variedade de características clínicas e angiográficas de maior risco e complexidade. Essa piora do perfil clínico dos pacientes pode ter justificado o

aumento na utilização de SF, uma vez que no grupo de alta complexidade, o uso de stents eluidores de agentes mostrou redução nos índices de reestenose clínica e angiográfica.

A DAC é a principal causa de mortalidade e a doença que mais consome recursos na área de saúde nos países industrializados. O estudo internacional INTERHEART<sup>25</sup> foi delineado para avaliar, de forma sistemática, a importância de fatores de risco para DAC ao redor do mundo. Nessa avaliação, nove fatores de risco explicaram mais de 90% do risco atribuível para um primeiro IAM. Dislipidemia, HAS, DM e tabagismo foram os fatores de risco mais importantes. Nesta casuística, mais de 80% dos pacientes eram hipertensos e apresentavam dislipidemia. Pouco mais da metade destes pacientes eram portadores de DM, insulino dependentes (57,1%).

As características clínicas básicas da população estudada mostram uma prevalência do sexo feminino, chamando atenção a taxa de pacientes com história de infarto agudo do miocárdio prévio (30,6%).

Neste estudo, antecedentes de IAM, ICP ou CRM, reconhecidamente, fatores preditivos de risco independentes para eventos cardíacos, não alcançaram significância estatística, na análise, provavelmente pela casuística ser pequena.

A função sistólica do ventrículo esquerdo é fator determinante do prognóstico em pacientes portadores de cardiopatia, no momento de isquemia aguda ou crônica<sup>26</sup>. A FEVE é uma das medidas mais utilizadas na prática clínica, visando à quantificação desta função, sendo de extrema valia para a estratificação de risco<sup>27</sup>. Entre os pacientes analisados, apenas 12,2% apresentavam FEVE < 0,40 incluindo um único (2%) que apresentou evento. Não houve associação estatisticamente significativa entre FEVE e os eventos, embora a magnitude dessa associação tenha sido prejudicada pelo pequeno número de pacientes com FE diminuída.

O primeiro relato que comprovou a segurança e efetividade dos SF, de primeira geração, a longo prazo, veio do Registro RESEARCH<sup>28</sup>. Os resultados do seguimento de um ano dos primeiros 508 pacientes tratados, com o stent Cypher®, foram comparados aos 450 pacientes submetidos a implante de SC. O implante de stent liberador de sirolimus reduziu em 38% o risco de eventos cardíacos maiores (9,7% vs. 14,8%;  $p < 0,01$ ), principalmente devido à redução no risco de nova intervenção (3,7% vs. 10,9%;  $p < 0,01$ ). Vale ressaltar, entretanto, o fato que os próprios autores enfatizam, numa avaliação de até dois anos<sup>29</sup>, que tendo sido incluídos apenas 508 pacientes naquela coorte, a eventual observação de complicações tardias raras e não esperadas, exigiam amostras mais amplas de casos e acompanhamentos mais tardios.

O maior registro utilizando o stent Cypher® (e-Cypher), envolvendo praticamente 15.000 pacientes em 275 centros em todo o mundo, incluiu os pacientes que receberam o stent na prática diária, como por exemplo, IAM, lesões em ponte de veia safena, lesões difusas e RIS. O seguimento de seis meses mostrou a incidência de eventos clínicos combinados (infarto, morte e RLA) em apenas 2,5% dos pacientes<sup>30</sup>. Confirmava-se, mais uma vez, o benefício clínico do implante de stent liberador de sirolimus, em pacientes não selecionados e de maior risco para reestenose.

Os estudos TAXUS V e VI<sup>31</sup> mostraram o benefício dos SF em pacientes com maior risco de reestenose. No estudo TAXUS V houve critérios de inclusão angiográficos mais amplos, abordando lesões em vasos de 2,25 a 4,0 mm de diâmetros. O stent Taxus® mostrou benefício em reduzir a RIS em mais de 70% e a necessidade da RLA em mais de 60%, quando comparado ao controle. No estudo TAXUS VI, o comprimento médio da lesão foi  $> 20$  mm e em 38% dos casos utilizaram mais de um stent.

Dados semelhantes foram encontrados nesta casuística, após um seguimento médio de 22 meses, em vasos com diâmetro de referência de aproximadamente 3,0 mm e extensão média da lesão de 20 mm. Foi encontrado um total de 8,2% de desfechos adversos em nossa série. Este estudo insere-se no contexto das exigências de acompanhamento mais tardio, oferecendo importante informação complementar aos estudos randomizados e aos pequenos registros.

A incidência de reestenose após ICP varia de acordo com as características clínicas e angiográficas e relacionadas ao procedimento<sup>32</sup>. Intervenção coronariana percutânea no vaso-alvo para o tratamento de reestenose é o evento adverso mais freqüente, após o implante de stents, sendo que seus fatores preditivos são o diâmetro de referência do vaso-alvo<sup>33</sup>, o comprimento da lesão a ser tratada<sup>34</sup>, a presença de diabetes mellitus<sup>35</sup> e a estenose residual após o implante<sup>36</sup>. A preocupação de que os SF apenas retardariam o fenômeno da reestenose tem sido progressivamente descartada pela evidência da sustentabilidade dos resultados precoces obtidos, nos seguimentos clínicos mais longos<sup>37</sup>. Confirmou-se através do estudo RAVEL, o benefício tardio após um seguimento de três anos, dos stents liberadores de sirolimus, como o da presente investigação, que chega, nos casos iniciais, a praticamente três anos de acompanhamento. A Cardiologia Intervencionista não deve encarar a reestenose coronária como um processo benigno, isento de complicações maiores. Estudos mostram que aproximadamente entre 10% a 40% dos pacientes com reestenose, apresentam como quadro inicial insuficiência coronariana aguda.

O uso de SF no IAM determinou diminuição da necessidade de RVA e de eventos pela diminuição de reestenose em algumas séries<sup>38,39</sup>, estendendo-se a nove meses com 8,5% versus 15,8% de eventos (sirolimus e SC, respectivamente) no registro

RESEARCH<sup>28</sup>. Em concordância com esses estudos, os resultados do estudo em questão registraram 4,19% de IAM.

O estudo ARTS<sup>40</sup>, com pacientes randomizados para submeter-se à CRM ou ICP, mostrou que ambos oferecem o mesmo grau de proteção quanto à incidência de morte, IAM e acidente vascular cerebral, em coronariopatas com doença multivascular, exceto em diabéticos. Nos pacientes com diabetes, os submetidos a implante de stents tiveram uma mortalidade superior aos submetidos a tratamento cirúrgico, de 13,4% e 8,3%, respectivamente. A incidência de revascularizações repetidas foi maior no grupo submetido à ICP (30,3%) que no grupo submetido a tratamento cirúrgico (8,8%;  $p < 0,001$ ; intervalo de confiança de 95% = 2,61 a 4,60). Em decorrência de ser uma amostra pequena, os resultados deste estudo podem estar subestimados, haja vista que apenas 2,0% dos pacientes necessitaram de CRM. Houve questionamentos em relação à segurança de SF.

Resultados de metanálise atribui aos stents farmacológicos, um aumento estatisticamente significativo, de 2,4% em morte ou infarto do miocárdio, comparado com SC<sup>41</sup>. Outra metanálise demonstrou um aumento estatisticamente significativo de óbito, de causa cardíaca, dois a três anos após o implante de stent farmacológico liberador de sirolimus<sup>42</sup>. Registros observacionais relatam aumento de desfechos adversos, levando a uma maior mortalidade dos stents farmacológicos após seis meses de implante<sup>43</sup>. Ao longo do acompanhamento deste estudo, não houve caso comprovado de trombose de stent, provavelmente pela amostra ser pequena, por todos os pacientes utilizarem AAS e clopidogrel, no mínimo por um ano, ou mesmo pelo fato de 89,7% serem uniarteriais.

Os stents coronários são, atualmente, utilizados na grande maioria dos procedimentos e, como demonstrado, nos principais estudos publicados<sup>44-46</sup>,

proporcionam abordagem de casos de maior complexidade, com elevada taxa de sucesso. O sucesso foi superior a 90% no período analisado, neste estudo, mesmo tratando-se de lesões de alta complexidade, isto é, do tipo B (53,1%) e do tipo C (44,9%).

Devido ao alto risco de reestenose em pacientes diabéticos, o estudo ISAR-DIABETES<sup>47</sup>, foi delineado com a finalidade de avaliar a eficácia dos SF. Pacientes foram agendados para o tratamento por intervenção com stent Cypher® ou Taxus®. Destes pacientes, 33% eram dependentes do uso de insulina. Não houve diferenças nas características angiográficas entre os grupos analisados. O seguimento de nove meses mostrou uma reestenose binária de 6,9% no grupo do stent liberador de sirolimus e 16,5% no grupo de stent liberador de paclitaxel ( $p = 0,03$ ), com reestenose clínica (RLA) semelhante nos grupos (6,4% e 12%,  $p = 0,13$ ). A morte (3,2% e 4,8%) e o infarto agudo do miocárdio (4,0% e 2,4%) não foram diferentes nos grupos Cypher® e Taxus®, respectivamente. Nesta casuística, 75% dos pacientes que tiveram ECAM eram portadores de diabetes mellitus.

As taxas de reestenose intra stent e nova revascularização da lesão-alvo foram reduzidas com a introdução dos stents farmacológicos, como demonstrou o subestudo SIRIUS<sup>24</sup>, em avaliação angiográfica após oito meses, onde os diabéticos submetidos a implante de stents com sirolimus apresentaram menor taxa de reestenose binária, em relação aos diabéticos com implante de stents convencionais (17,6% vs 50,5%,  $p < 0,001$ ), embora esta redução não tenha sido estatisticamente significativa para os diabéticos dependentes de insulina (50% vs 35%  $p = 0,4$ ), e o estudo TAXUS IV<sup>13</sup>, onde as taxas de revascularização da lesão-alvo aos nove meses foram significativamente menores para os pacientes não diabéticos, que utilizaram o stent Taxus® revestido com paclitaxel (2,4 vs 9,8  $p < 0,0001$ ) e diabéticos não dependentes

de insulina (4,8 vs 17,4 p = 0,004), porém também não significativo para o grupo dos diabéticos dependentes de insulina, o que confirma uma pior evolução deste grupo. Os pacientes diabéticos podem apresentar progressão mais acelerada da DAC. Tal fato pode justificar a importante presença desta comorbidade (57,1%) em nossa amostra.

Em relação à técnica de implante de stent, apenas 24,5% utilizaram a técnica direta. As técnicas direta e convencional de implante de stent coronariano são equivalentes quanto a seus efeitos na resposta inflamatória sistêmica<sup>48</sup>.

As complicações vasculares após ICP ocorrem em 1,3% a 9% dos casos, quando o procedimento é realizado por acesso femoral<sup>22,23</sup>. Essas complicações determinam o aumento do tempo de internação hospitalar e dos custos relacionados à intervenção, além de se relacionarem a maiores taxas de eventos adversos, a longo prazo. Mesmo não sendo considerados como eventos adversos, foram observados 6,1% de sangramentos maiores no grupo de pacientes deste estudo.

Quanto à terapêutica medicamentosa adjunta, podemos observar que a utilização de dois tipos distintos de antiagregantes plaquetários, isto é, o ácido acetilsalisílico e o clopidogrel, está solidamente incorporada ao implante de stents coronários, sendo empregada em 100% dos procedimentos neste estudo. Este tipo de manuseio medicamentoso proporcionou, provavelmente, ausência de TS. Já os inibidores dos receptores glicoproteicos IIb/IIIa foram reservados para os casos das síndromes coronárias agudas de alto risco, sendo desta forma, empregados em 57,1% dos pacientes deste estudo.

Neste estudo foram encontrados poucos eventos adversos, corroborando com os dados da literatura.

## **LIMITAÇÕES**

O presente estudo apresenta como limitação maior o fato de ser uma análise observacional, retrospectiva, embora consecutiva, de pacientes tratados em uma única instituição. Em decorrência de uma amostra pequena, os seus resultados podem estar subestimados. Outra limitação a ser apontada foi a não utilização da ultrassonografia intracoronária durante o implante de stents. Finalmente, apesar das referidas limitações, julga-se que o estudo pode contribuir para analisar e comparar a segurança e efetividade dos SF de primeira geração, a longo prazo, clínica e angiograficamente.

## **CONCLUSÕES**

Os SF de primeira geração, liberadores de sirolimus e paclitaxel, mostraram-se efetivos na redução da reestenose, tanto clínica quanto angiográfica, em pacientes submetidos à ICP. O implante de SF demonstra ser uma estratégia segura e efetiva para reduzir desfechos cardíacos adversos e a necessidade de novas intervenções nas lesões previamente tratadas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IM, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional ultrasound study. *Circulation* 2001;103(2):192-5.
2. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O’Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. TAXUS-IV Investigators. *N Engl J Med.* 2004;350(3):221-31.
3. Jaffe R, Strauss BH. Late and very late thrombosis of drug-eluting stents: evolving concepts and perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(2): 119-27.
4. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet.* 2004;364(9444):1519-21.
5. 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(23):2784-814.
6. Stankovic G, Cosgrave J, Chieffo A, Iakovou I, Sangiorgi G, Montorfano M, et al. Impact of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents on outcome in patients with diabetes mellitus and stenting in more than one coronary artery. *Am J Cardiol.* 2006;98(3):362-6.
7. Ako J, Morino Y, Honda Y, Hassan A, Sonoda S, Yock PG, et al. Late incomplete stent apposition after sirolimus-eluting stent implantation: a serial intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46(6): 1002-5.
8. Boyden TF, Nallamothu BK, Moscucci M, Chan PS, Grossman PM, Tsai TT, et al. Meta-analysis of randomized trials of drug-eluting stents versus bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2007;99(10):1399-402.
9. 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(10): 998-1008.



10. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Feres F, Seixas AC, Tanajura LF, et al. Four-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up of patients treated with sirolimus-eluting stents. *Circulation*. 2005;111(18):2326-9.
11. Sousa JE, Costa MA, Farb A, Abizaid A, Sousa A, Seixas AC, et al. Vascular healing 4 years after the implantation of sirolimus-eluting stent in humans: a histopathological examination. *Circulation*. 2004;110:e5-6.
12. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, TAXUS IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;350(3):221-31.
13. Ellis SG, Popma JJ, Lasala JM, Koglin JJ, Cox DA, Hermiller J, et al. Relationship between angiographic late loss and target lesion revascularization after coronary stent implantation: analysis from the TAXUS IV trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1193-200.
14. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol). *N Engl J Med*. 1995;332(15):1004-14.
15. Farb A, Heller PF, Shroff, Cheng L, Kolodgie FD, Carter AJ, et al. Pathological analysis of local delivery of paclitaxel via a polymer-coated stent. *Circulation*. 2001; 104(4):473-9.
16. Chew DP, Bhatt DL, Lincoff M, Moliterno DJ, Brener SJ, Wolski KE et al. Defining the optimal activated clotting time during percutaneous coronary intervention – aggregate results from 6 randomized, controlled trials. *Circulation*. 2001;103:961-6.
17. Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1103-15.
18. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline update for percutaneous coronary intervention: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(1):e1-121.

19. Ballarino MA, Moreyra E Jr, Damantone A, Sampaolesi A, Woodfield S, Pacheco G, et al. Multicenter randomized comparison of direct vs. conventional stenting: the DIRECTO trial. *Catheter Cardiovasc. Diag.* 2003;58:434-4.
20. Duffin DC, Muhlestein JB, Allisson SB, Horne BD, Fowles RE, Sorensen SG, et al. Femoral arterial puncture management after percutaneous coronary procedures: a comparison of clinical outcomes and patient satisfaction between manual compression and two different vascular closure devices. *J Invasive Cardiol.* 2001;13(5):354-62.
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(10):1020-9.
22. Kinnaird TD, Stabile E, Mintz GS, Lee CW, Canos DA, Gevorkian N, et al. Incidence, predictors, and prognostic implications of bleeding and blood transfusion following percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol.* 2003;92(8): 930-5.
23. Yatskar L, Selzer F, Feit F, Cohen HA, Jacobs AK, Williams DO, et al. Access site hematoma requiring blood transfusion predicts mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention: data from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;69(7):961-6.
24. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents *versus* standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003;349(14):1315-23
25. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S. INTERHEART Study Investigation. Effects of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the interheart study): Case-control study. *Lancet* 2004 Sep; 364(9438): 937-52.
26. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Apr 3;39(7):1151-8.
27. Multicenter Post-infarction Research Group: Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309 (6): 331-6.

28. Lemos PA, Hoye A, Goedhart D, Arampatzis CA, Saia F, van der Giessen WJ, et al. Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH study). *Circulation*. 2004;109(11):1366-70
29. Ong AT, van Domburg RT, Aoki J, Sonnenschein K, Lemos PA, Serruys PW. Sirolimus-eluting stents remain superior to bare-metal stents at two years: medium-term results from the Rapamicyn-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(7):1356-60.
30. Urban P, Gerschlick AH, Guagliumi G, Guyton P, Lotan C, Schofer J et al. Investigators de e-Cypher. The e-Cypher registry: objectives and organization. *Ann cardiol Angeiol (Paris)* 2004;53 (Suppl 1):18s-21s.
31. Martin L. Taxus VI Trial presentation. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Symposium. Washington, USA; 2004.
32. Gottschal CAM, Miller VV, Yordi LM, Cardoso CR, Rodrigues I C. Detection of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty by an angiographic score. *J Invasive Cardiol* 1998; 10:1-11.
33. Hsieh IC, Chien CC, Chang HJ, Chern MS, Hung KC, Lin FC et al. Acute and long-term outcomes of stenting in coronary vessels > 3,0 mm, 3,0-2,5 mm and < 2,5 mm. *Catheter Cardivasc. Interv* 2001;53:314-22.
34. Kobayashi Y, De Gregorio J, Kobayashi N, Akiyama T, Reimers B, Finci L et al. Stented segment length as an independent predictor of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1999;34: 651-9.
35. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Schuhlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1428-36.
36. Kuntz RE, Gibson CM, Nobuyoshi M, Baim DS. Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting and directional atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:15-25.
37. Fajadet J, Morice MC, Bode C, Barragan P, Serruys PW, Wijns W, et al. Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting coronary stents: three-year results of the RAVEL trial. *Circulation*. 2005;111(8):1040-4.

38. Lemos PA, Saia F, Hofma SH. Short- and longterm clinical benefit of sirolimus-eluting stents compared to conventional bare stents for patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(4):704-8.
39. Saia F, Lemos PA, Lee CH. Sirolimus-eluting stent implantation in ST-elevation acute myocardial infarction: a clinical and angiographic study. *Circulation.* 2003;108(16):1927-9.
40. Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, Sousa JE, Jatene A, Bonnier JJ, et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(4):575-81.
41. 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.
42. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med.* 2007;356:1030-9.
43. Chen MS, John JM, Chew DP, Lee DS, Ellis SG, Bhatt DL. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J.* 2006;151:1260-4.
44. Daemen J, Serruys PW. Drug-eluting stent update 2007: Part 1: A survey of current and future generation drug- eluting stents: meaningful advances or more of the same? *Circulation.* 2007; 116(3): 316-28.
45. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback 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.
46. Stettler C, Wandell S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet.* 2007; 370:937.
47. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Schuhlen H, Von Beckerath N et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 2005;353:663-70.



48. Brito FS Jr, Caixeta AM, Perin MA, Rati M, Arruda JÁ, Cantarelli M, et al. Comparison of direct stenting versus stenting with predilation for the treatment of selected coronary narrowings. *Am J Cardiol* 2002;89:115-20.





## ANEXO 1

### **Termo de consentimento livre e esclarecido para participar do estudo**

Título: Características clínicas e angiográficas de pacientes submetidos a angioplastia transluminal coronária com implante de stent farmacológico liberador de paclitaxel e sirolimus

Orientador: Prof. Dr. Edgar Guimarães Victor

Investigador: Jesus Reyes Livera

Unidade: Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco

Av. Agamenon Magalhães, 4760- Paissandu- Recife-PE

Telefone para contato: (081) 34161151

Declaro que fui informado em detalhes sobre o estudo acima e aceito participar do mesmo. Fui encaminhada a este serviço para realização do procedimento e informado que a participação no estudo não irá interferir na conduta do médico assistente. O objetivo do estudo é coletar dados do prontuário após um ano de realização do procedimento com o intuito de comparar a reestenose coronária pós angioplastia com implante de stent farmacológico. Ciente que minha identidade será preservada e minha participação é inteiramente voluntária, permito que dados arquivados no meu prontuário médico sejam avaliados para o estudo. A qualquer momento tenho liberdade de comunicar que não tenho mais interesse em participar do estudo sem perda de meu acompanhamento na instituição.

Concordo, ainda, em seguir as instruções das pessoas que estão conduzindo e monitorando o estudo.

Data: \_\_/\_\_/\_\_

Nome do Paciente: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Testemunha: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Investigador: Jesus Reyes Livera

## ANEXO 2

### Ficha de Avaliação da Intervenção Percutânea

Item	Nome	Nome 1	Nome 2	Nome 3	Nome 4	Nome 5	Nome 6
1.	<b>Características Clínicas</b>						
1.1	Idade						
1.2	Sexo						
1.3	Hipertensão arterial						
1.4	Hipercolesterolemia						
1.5	Diabetes Mellitus (tip 1 ou tipo 2)						
1.6	Tabagismo						
1.7	Insuficiência renal						
1.8	Infarto prévio na parede relacionada ao vaso a ser tratada						
1.9	Infarto prévio na parede não relacionada ao vaso alvo						
1.10	Angioplastia prévia no vaso alvo e na lesão alvo						
1.11	Angioplastia prévia no vaso alvo e mas não na lesão alvo						
1.12	Angioplastia em outro que não vaso alvo						
1.13	DAC familiar						
1.14	Sintomas						
2.	<b>Características Angiográficas</b>						
2.1	Número de vasos acometidos						
2.2	Vaso alvo						
2.3	Tratamento prévio da lesão alvo						
2.4	Ventriculografia esquerda (função)						
2.5	Condição de implante de stent						
2.6	Tipo de lesão tratada (A, B ou C)						
2.7	Tipo de stent farmacológico implantado (Sirolinus ou Paclitaxel)						
2.8	Presença de cálcio						
2.9	Presença de trombo						
2.10	Extensão da lesão (mm)						
2.11	Diâmetro de referência (mm)						
2.12	Grau da lesão pré (%)						
2.13	Grau da lesão pós (%)						
3.	<b>Farmacologia Adjunta</b>						
3.1	Aspirina						
3.2	Ticlopidina						
3.3	Clopidogrel						
3.4	Heparina não fracionada						
3.5	Heparina de baixo peso molecular						
3.6	Antagonistas da GP II b/ III a						
4.	<b>Desfechos Finais do procedimento</b>						
4.1	Sucesso (sim/não)						
4.2	IAM não q						
4.3	IAM q						
4.4	Revascularização da lesão alvo po ICP						
4.5	Revascularização da lesão alvo por cirurgia						
4.6	Óbito cardíaco						
4.7	Trombose de stent						
4.8	Eventos totais						



## ANEXO 3

**PROCARDIO-Diagnósticos e Urgências Cardiológicas LTDA**  
**Rua Epaminondas de MELO,139-Derby, Recife/PE CEP: 52010-050**  
**Tel: (81) 32160550 Fax: (81) 3222-0244**

### COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Recife, 30 de novembro de 2007

Prezado investigador

Informamos a Vsa que foi aprovado em reunião no dia 30/11/2007, pelo comitê de Ética em Pesquisa do Procardio Diagnóstico e Urgências Cardiológicas, o projeto de pesquisa sobre: Características Clínicas e Angiográficas de Pacientes Submetidos a Angioplastia Transluminal Coronária Com Implante de Stent Farmacológico, conforme TCLE, para pesquisa envolvendo seres humanos, resolução 196/96.

Atenciosamente,

.....  
Dr. Gustavo Sergio Lacerda Santiago  
Coordenador do Comitê de Ética  
Em Pesquisa em Seres Humanos- Procardio

## **ANEXO 4**

### **ARQUIVOS BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA**

#### **NORMAS PARA PUBLICAÇÃO**

1. Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia (Arq Bras Cardiol) são uma publicação mensal da Sociedade Brasileira de Cardiologia, indexada no Cumulated Index Medicus (NLM – Bethesda) – MEDLINE; EMBASE; LILACS, SCIELO – e classificada como Qualis C internacional (Medicina, CAPES).

2. Ao submeter o manuscrito, os autores assumem a responsabilidade de o trabalho não ter sido previamente publicado e nem estar sendo analisado por outra revista. Todas as contribuições científicas são revisadas pelo Editor-Chefe, pelo Supervisor-Editorial e pelos Membros do Conselho Editorial. Só são encaminhados aos revisores os artigos que estejam rigorosamente de acordo com as normas especificadas. Os trabalhos também são submetidos à revisão estatística, sempre que necessário. A aceitação será feita na originalidade, significância e contribuição científica para o conhecimento da área.

#### **3. Seções**

3.1. Artigo Original: Os ABC aceitam todos os tipos de pesquisa original na área cardiovascular, incluindo pesquisas em seres humanos e pesquisa experimental.

3.2. Editorial: todos os editoriais dos ABC são feitos através de convite. Não serão aceitos editoriais enviados espontaneamente.

3.3. Revisões: os editores formulam convites para a maioria das revisões. No entanto, trabalhos de alto nível, realizados por autores ou grupos com histórico de publicações na área serão bem-vindos. Não serão aceitos nessa seção, trabalhos cujo autor principal não tenha vasto currículo acadêmico ou de publicações, verificado através do sistema Lattes (CNPQ), Pubmed ou SCIELO. Eventualmente, revisões submetidas espontaneamente poderão ser re-classificadas como “Atualização Clínica” e publicadas nas páginas eletrônicas, na internet (ver adiante).

3.4. Correlação Anátomo-Clínica: apresentação de um caso clínico e discussão de aspectos de interesse relacionados aos conteúdos clínico, laboratorial e anátomo-patológico.

3.5. Correlação Clínico-Radiográfica: apresentação de um caso de cardiopatia congênita, salientando a importância dos elementos radiográficos e/ou clínicos

para a conseqüente correlação com os outros exames, que comprovam o diagnóstico. Ultima-se daí a conduta adotada.

3.6. Páginas Eletrônicas: Esse formato envolve a publicação de artigos na página da revista na internet, devidamente diagramados no padrão da revista, com as mesmas indexações e valor acadêmico. Todos os artigos fazem parte do sumário da revista impressa, porém só poderão ser acessados via internet, onde poderão ser impressos.

3.7. Atualização Clínica: Essa seção busca focar temas de interesse clínico, porém com potencial de impacto mais restrito. Trabalhos de alto nível, realizados por autores ou grupos com histórico de publicações na área serão aceitos para revisão.

3.8. Relato de Caso: casos que incluam descrições originais de observações clínicas, ou que representem originalidade de um diagnóstico ou tratamento, ou que ilustrem situações pouco freqüentes na prática clínica e que mereçam uma maior compreensão e atenção por parte dos cardiologistas serão aceitos para avaliação.

3.9. Comunicação Breve: experiências originais, cuja relevância para o conhecimento do tema justifique a apresentação de dados iniciais de pequenas séries, ou dados parciais de ensaios clínicos, serão aceitos para avaliação.

3.10. Imagem Cardiovascular: imagens clínicas ou de pesquisa básica, ou de exames complementares que ilustrem aspectos interessantes de métodos de imagem, que esclareçam mecanismos de doenças cardiovasculares, que ressaltem pontos relevantes da fisiopatologia, diagnóstico ou tratamento serão consideradas para publicação.

3.11. Carta ao Editor: correspondências de conteúdo científico relacionadas a artigos publicados na revista nos dois meses anteriores serão avaliadas para publicação. Os autores do artigo original citado serão convidados a responder.

4. Processo de submissão: os manuscritos deverão ser enviados via internet, seguindo as instruções disponíveis no endereço:  
<http://www.arquivosonline.com.br> do portal da SBC.

5. Todos os manuscritos são avaliados para publicação no menor prazo possível, porém, trabalhos que mereçam avaliação especial para publicação acelerada (“fast-track”), devem ser indicados na carta ao editor.

5.1. Se os editores concordarem com a publicação acelerada, todos os esforços serão realizados para revisar o trabalho em menos de uma semana, publicar “online” em 15 dias e publicar na revista impressa em, no máximo, 8 semanas.



6. Os textos devem ser editados em word e as figuras, fotos, tabelas e ilustrações devem vir após o texto, ou em arquivos separados. Figuras devem ter extensão JPEG e resolução mínima de 300 DPI.

7. Todos os artigos devem vir acompanhados por uma carta de submissão ao editor, indicando a seção em que o artigo deva ser incluído (vide lista acima), declaração do autor de que todos os co-autores estão de acordo com o conteúdo expresso no trabalho, explicitando ou não conflitos de interesse\* e a inexistência de problemas éticos relacionados.

8. Conflito de interesses: Quando existe alguma relação entre os autores e qualquer entidade pública ou privada que pode derivar algum conflito de interesse, essa possibilidade deve ser comunicada e será informada no final do artigo.

## 9. Ética

9.1. Os autores devem informar, no texto, se a pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa de sua instituição em consonância à Declaração de Helsinki.

9.2. Nos trabalhos experimentais envolvendo animais, as normas estabelecidas no “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals” (Institute of Laboratory Animal Resources, National Academy of Sciences, Washington, D. C. 1996) e os Princípios Éticos na Experimentação Animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) devem ser respeitados.

10. Citações bibliográficas: Os ABC adotam as Normas de Vancouver – Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

11. Idioma: os artigos devem ser redigidos em português (com a ortografia vigente) e/ou inglês.

11.1. Para os trabalhos que não possuem versão em inglês ou que essa seja julgada inadequada pelo Conselho Editorial, a revista providenciará a tradução sem ônus para o(s) autor(es).

11.2 Caso já tenha a versão em inglês, a mesma deve ser enviada para agilizar a publicação.

11.3 As versões em inglês e português serão disponibilizadas na íntegra no endereço eletrônico da SBC (<http://www.arquivosonline.com.br>) e da SciELO ([www.scielo.br](http://www.scielo.br)) permanecendo à disposição da comunidade internacional.

12. Avaliação pelos Pares (peer review): Todos os trabalhos enviados aos ABC serão submetidos à avaliação inicial dos Editores, que decidirão, ou não, pelo envio para revisão por pares (peer review), todos eles pesquisadores com

publicação regular em revistas indexadas e cardiologistas com alta qualificação (Corpo de Revisores dos ABC (<http://www.arquivosonline.com.br/conselhoderevisores/>)).

12.1. Os autores podem indicar até cinco membros do Conselho de Revisores que gostariam que analisassem o artigo, assim como podem indicar até cinco revisores que não gostariam que participassem do processo.

12.2. Os revisores farão comentários gerais sobre o trabalho e decidirão se ele deve ser publicado, corrigido segundo as recomendações ou rejeitado.

12.3. Os Editores, de posse dos comentários dos revisores, tomarão a decisão final. Em caso de discrepâncias entre os revisores, poderá ser solicitada uma nova opinião para melhor julgamento.

12.4. Quando forem sugeridas modificações, essas serão encaminhadas ao autor principal para resposta e, em seguida, aos revisores para que verifiquem se as exigências foram satisfeitas.

12.5. Em casos excepcionais, quando o assunto do manuscrito assim o exigir, o Editor poderá solicitar a colaboração de um profissional que não conste do Corpo de Revisores.

12.6. Os autores têm o prazo de quinze dias para proceder às modificações solicitadas pelos revisores e submeter novamente o artigo. A não-observância desse prazo implicará na retirada do artigo do processo de revisão.

12.7. A decisão sobre a recusa sem encaminhamento para os revisores ocorrerá em até cinco dias; sendo aceito para revisão, o parecer inicial dos revisores deverá ser produzido, sempre que possível, no prazo de cinco semanas, e o parecer final em até oito semanas, a contar da data de seu recebimento.

12.8. As decisões serão comunicadas por correio eletrônico.

12.9. Os Editores não discutirão as decisões por telefone, nem pessoalmente. Todas as réplicas deverão ser submetidas por escrito para a revista.

12.10. Direitos Autorais: Os autores dos artigos aprovados deverão encaminhar para os ABC previamente à publicação, a declaração de transferência de direitos autorais, assinada por todos os co-autores (imprimir e preencher a carta no link:

[http://publicacoes.cardiol.br/pub\\_abc/autor/pdf/Transferencia\\_de\\_Direitos\\_Autorais.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/autor/pdf/Transferencia_de_Direitos_Autorais.pdf)

12.11. Limites de texto: A contagem eletrônica de palavras deve incluir a página inicial, resumo, texto, referências e legenda de figuras. **IMPORTANTE: OS ARTIGOS SERÃO DEVOLVIDOS AUTOMATICAMENTE SEM ENVIO**

**PARA REVISÃO CASO NÃO ESTEJAM DENTRO DOS PADRÕES DA REVISTA.**

	Artigo Original	Editorial	Artigo de Revisão/Atualização Clínica	Relato de caso	Comunicação Breve/Ponto de Vista	Carta ao Editor	Imagem Cardiovascular	Corelação Clínico-cirúrgica	Corre-lação Anátomo-Clinica
N máx. de autores	10	2	4	6	8	3	2	4	4
Título (caracteres incluindo espaços)	100	80	100	80	80	80	80	80	80
Resumo máximo de palavras	250	-	250	80	-	-	-	-	-
Resumo máximo de palavras (incluindo referências)	5000	1000	6500	1500	1500	400	100	800	800
N máx de referências	40	10	80	10	10	5	-	10	10
N máx de tabelas +figuras	8	2	8	2	2	-	1	1	1

13 Os artigos deverão seguir a seguinte ordem:

13.1. Página de título

13.2. Texto

13.3. Agradecimentos

13.4. Legendas de figuras

13.5. Tabelas

13.6. Figuras

13.7. Referências

13.8. Primeira Página:

- Deve conter o título completo do trabalho de maneira concisa e descritiva, em português e inglês, assim como um título resumido (inferior a 50 caracteres, incluindo espaços) para ser utilizado no cabeçalho das demais páginas do artigo;

- Nome completo dos autores e suas afiliações institucionais e o nome da(s) instituição(ões) onde o trabalho foi elaborado;

- Nome e endereço completo do autor correspondente, incluindo telefone, fax e e-mail, assim como endereço para pedidos de cópias, caso diferente do mencionado;

- Deve ser incluída a contagem eletrônica total de palavras. Esta contagem deve incluir a página inicial, resumo, resumo em inglês, texto, referências e legenda de figuras;

- Devem ser incluídos de três a cinco descritores (palavras-chave), assim como a respectiva tradução para os Key-words (descriptors). Os descritores devem ser consultados nos sites:  
<http://decs.bvs.br/>, que contém termos em português, espanhol e inglês ou [www.nlm.nih.gov/mesh](http://www.nlm.nih.gov/mesh), para termos somente em inglês;

### 13.9. Segunda Página:

- Resumo: O resumo deve ser estruturado em cinco seções, evitando abreviações e observando o número máximo de palavras. Nos Relatos de Casos, o resumo deve ser não estruturado (informativo). Não cite referências no resumo;
- Fundamento (racional para o estudo);
- Objetivos;
- Métodos (breve descrição da metodologia empregada);
- Resultados (apenas os principais e mais significativos);
- Conclusões (frase(s) sucinta(s) com a interpretação dos dados).

13.10. Texto: Deve ser dividido em introdução, métodos, resultados, discussão e conclusões.

#### 13.10.1. Introdução:

- Não ultrapassar mais que 350 palavras.
- Faça uma descrição dos fundamentos e do racional do estudo, justificando com base na literatura.

13.10.2. Métodos: Descreva detalhadamente como foram selecionados os sujeitos da pesquisa observacional ou experimental (pacientes ou animais de experimentação, incluindo o grupo controle, quando houver), incluindo idade e sexo.

- A definição de raças só deve ser utilizada quando for possível de ser feita com clareza e quando for relevante para o tema explorado.
- Identifique os equipamentos e reagentes utilizados (incluindo nome do fabricante, modelo e país de fabricação) e dê detalhes dos procedimentos e técnicas utilizadas de modo a permitir que outros investigadores possam reproduzir os seus dados.
- Justifique o emprego dos seus métodos e avalie possíveis limitações.
- Descreva todas as drogas e fármacos utilizados, doses e vias de administração.
- Descreva o protocolo utilizado (intervenções, desfechos, métodos de alocação, mascaramento e análise estatística).

- Em caso de estudos em seres humanos indique se o trabalho foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa e se os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

- Ao final da sessão de métodos, indicar as fontes de financiamento do estudo.

13.10.3. Resultados: sempre que possível, subdivididos em itens para maior clareza de exposição e apoiados em número não excessivo de gráficos, tabelas, quadros e figuras. Orienta-se evitar superposição dos dados como texto e tabela.

13.10.4. Discussão: relacionada diretamente ao tema a luz da literatura, salientando os aspectos novos e importantes do estudo, suas implicações e limitações. O último período deve expressar conclusões ou, se pertinentes, recomendações e implicações clínicas.

13.10.5. Conclusões:

14. Agradecimentos: devem vir após o texto. Nesta seção é possível agradecer a todas as fontes de apoio ao projeto de pesquisa, assim como contribuições individuais.

14.1. Cada pessoa citada na seção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome, uma vez que pode implicar em endosso dos dados e conclusões.

14.2. Não é necessário consentimento por escrito de membros da equipe de trabalho, ou colaboradores externos, desde que o papel de cada um esteja descrito nos agradecimentos.

15. Referências: Os ABC seguem as Normas de Vancouver.

15.1. As referências devem ser citadas numericamente, por ordem de aparecimento no texto, formatadas sobrescritas.

15.2. Se forem citadas mais de duas referências em seqüência, apenas a primeira e a última devem ser digitadas, sendo separadas por um traço (Exemplo: 5-8).

15.3. Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula (Exemplo: 12, 19, 23). As abreviações devem ser definidas na primeira aparição no texto.

15.5. As referências não podem ter o parágrafo justificado e sim alinhado à esquerda.

15.6. Comunicações pessoais e dados não publicados não devem ser incluídos na lista de referências, mas apenas mencionados no texto e em nota de rodapé na página em que é mencionado.

15.7. Citar os autores da obra se forem seis ou menos ou apenas os seis primeiros seguidos de et al, se forem mais de seis.

15.8. As abreviações das revistas devem estar em conformidade com o Index Medicus/Medline – na publicação List of Journals Indexed in Index Medicus ou através do site <http://www.nlm.nih.gov/pubs/libprog.html> at <http://locatorplus.gov>.

15.9. Só serão aceitas citações de revistas indexadas, ou, em caso de livros, que possuam registro ISBN (International Standard Book Number).

15.10. Resumos apresentados em congressos (abstracts) só serão aceitos até dois anos após a apresentação e devem conter na referência o termo “resumo de congresso” ou “abstract”.

16. Política de valorização: Os editores estimulam a citação de artigos publicados nos ABC.

17. Tabelas: devem ser apresentadas quando necessárias para a efetiva compreensão do trabalho, não contendo informações redundantes já citadas no texto e numeradas por ordem de aparecimento. Indicar os marcadores de rodapé na seguinte ordem: \*, †, ‡, §, //, ¶, #, \*\*, ††, etc.

O Manual de Formatação de Tabelas, Figuras e Gráficos para Envio de Artigos à Revista ABC está no endereço:

<http://www.arquivosonline.com.br/publicacao/normas/pdf/Manual-de-Formatacao-ABC.pdf>.

18. Figuras: para a submissão, as figuras devem ter boa resolução para serem avaliadas pelos revisores. As legendas das figuras devem ser formatadas em espaço duplo, estar em páginas numeradas e separadas, ordenadas após as Referências. As abreviações usadas nas ilustrações devem ser explicitadas nas legendas. O Manual de Formatação de Tabelas, Figuras e Gráficos para Envio de Artigos à Revista ABC está no endereço:

<http://www.arquivosonline.com.br/publicacao/normas/pdf/Manual-de-Formatacao-ABC.pdf>

19. Imagens (online): Para os artigos aprovados que contenham exames (exemplo: ecocardiograma e filmes de cinecoronariografia) devem ser enviados como imagens em movimento no formato AVI ou MPEG para serem disponibilizados no site <http://www.arquivosonline.com.br>.

## ANEXO 5

### INSTRUÇÕES AOS AUTORES DA REVISTA BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA INVASIVA

A Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva (Rev Bras Cardiol Invas) é o órgão oficial de divulgação da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (SBHCI), trata-se de publicação trimestral, com circulação regular desde 1993. A Rev Bras Cardiol Invas está indexada na base de dados LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Os trabalhos enviados para publicação na Rev Bras Cardiol Invas devem versar sobre temas relacionados à intervenção cardiovascular percutânea em humanos, em animais de experimentação e estudos *in vitro*. As áreas de maior interesse são: intervenção coronária percutânea, intervenção percutânea em cardiopatias congênitas, intervenção em valvopatias, intervenção percutânea vascular periférica, angiografias e diagnósticos por imagem nas doenças cardiovasculares. Devem ser redigidos em português, obedecendo à ortografia vigente, empregando linguagem fácil e precisa. Serão aceitos artigos redigidos em inglês ou espanhol, desde que submetidos por autores provenientes de centros em outros países.

#### 1. COMO ENTRAR EM CONTATO COM A REVISTA

Áurea Jacob Chaves, Editora Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva - Rua Beira Rio, 45 - 7º andar - Conj. 71 São Paulo - SP - Brasil - CEP 04548-050 Tel.: (11) 3849-5034 - E-mail: [revista@sbhci.org.br](mailto:revista@sbhci.org.br)

#### 2. COMO FORMATAR OS ARTIGOS

**A Revista publica artigos em várias seções:**

**2.1 Editorial:** Geralmente os editoriais referem-se a artigos selecionados em cada número da Rev Bras Cardiol Invas pela sua importância para a comunidade científica. São redigidos pelo Corpo Editorial ou encomendados a especialistas de notoriedade nas áreas em questão. O Conselho Editorial poderá, eventualmente, considerar a publicação de editoriais submetidos espontaneamente. Deve conter, no máximo, de 1000 palavras e 15 referências; ilustrações e tabelas são permitidas, com número máximo de tabelas e figuras de 2. O número de autores não deve exceder a três. Não há necessidade de resumo e *abstract*.

**2.2 Artigo original:** Nesta categoria, estão incluídos estudos controlados e randomizados, estudos observacionais, registros, bem como pesquisa básica com animais de experimentação. Estes artigos são submetidos à publicação espontaneamente pelos autores. Os artigos originais devem conter, obrigatoriamente, as seguintes seções: Introdução, Método, Resultados, Discussão, **Conclusões, Referências Bibliográficas, Resumo e Summary**. Seu texto deve apresentar entre 2000 e 3000 palavras, excluindo

Tabelas, Referências Bibliográficas, Resumo e *Summary*. O número de referências bibliográficas não deve exceder a 30.

**2.3 Artigo de revisão:** Avaliações críticas e ordenadas da literatura de temas de importância clínica. Profissionais de reconhecida experiência em assuntos de interesse especial para os leitores são, em geral, convidados a escrever estas revisões. Além desses artigos encomendados, a Rev Bras Cardiol Invas também aceita artigos de revisão enviados espontaneamente pela comunidade científica. Devem limitar-se a 6000 palavras, excluindo Referências Bibliográficas e Tabelas. As Referências Bibliográficas devem ser atuais, preferencialmente publicadas nos últimos cinco anos, e em número máximo de 60 artigos.

**2.4 Relato de caso:** Descrição de pacientes ou situações singulares, doenças especialmente raras ou nunca descritas, assim como formas inovadoras de diagnóstico ou tratamento. O texto é composto por uma Introdução breve, que situa o leitor em relação à importância do assunto e apresenta os objetivos da apresentação do(s) caso(s) em questão, Relato do Caso e Discussão, no qual são abordados os aspectos relevantes e comparados aos disponíveis na literatura. O número de palavras deve ser inferior a 2000, excluindo-se referências bibliográficas (número máximo de 15) e tabelas. Recomenda-se a inclusão de, no máximo, três ilustrações.

**2.5 Comunicação breve:** Pequenas experiências que tenham caráter de originalidade, não ultrapassando 1500 palavras e dez referências bibliográficas.

**2.6 Carta ao editor:** Em princípio, devem comentar, discutir ou criticar artigos publicados na própria Revista, mas também podem versar sobre outros temas de interesse geral. Recomenda-se que o texto apresente, no máximo, 1000 palavras, incluindo referências bibliográficas, que não devem exceder a cinco, podendo ou não apresentar título. Essa seção permite a publicação de até duas figuras. Sempre que cabível e possível, uma resposta dos autores do artigo em discussão será publicada junto com a carta.

**2.7 Imagem & intervenção cardiovascular:** Publicação de imagens em medicina cardiovascular, incluindo angiografia, tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética, ultra-som intravascular ou correlatos. Esta seção permite também a publicação de novas técnicas empregadas ou tratamentos inusitados na especialidade. Trata-se de publicação sucinta, limitada a 300 palavras, não permitindo discussão por parte dos autores, tampouco referências bibliográficas.

### 3 COMO PREPARAR O ARTIGO

A Revista adota as normas de Vancouver - *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, organizadas pelo *International Committee of Medical Journal Editors* – “*Vancouver Group*”, disponíveis em [www.icmje.org](http://www.icmje.org)

#### 3.1 Primeira página – Identificação

Deve conter o título do trabalho de maneira concisa e descritiva, em português e inglês, o nome completo e titulação dos autores, bem como instituição em que foi elaborado. A seguir, deve ser informado o nome do autor correspondente, juntamente com endereço, telefone, fax e e-mail. Caso o trabalho tenha sido apresentado em congresso, podem ser mencionados o nome do evento, local e data de apresentação.

### **3.2 Segunda página - Resumo e Summary** (*apenas para as seções de artigo original, artigo de revisão e relato de caso*)

O resumo dos artigos originais deve ser estruturado em quatro seções: Introdução, Método, Resultados e Conclusões. A elaboração deve permitir compreensão sem acesso ao texto. Da mesma forma, deve ser preparado o *Summary*, que represente uma versão literal do Resumo, seguindo a mesma estrutura: *Background, Method, Results e Conclusions*. Artigos de revisão e relato de caso também devem apresentar resumo e summary, os quais não precisam obedecer à estruturação proposta acima.

Também devem ser incluídos até 3 descritores (palavras chave), assim com a respectiva tradução para os descriptors (*key words*). Esses descritores podem ser consultados nos endereços eletrônicos: <http://decs.bvs.br/> que contém termos em português, espanhol ou inglês, ou [www.nlm.nih.gov/mesh](http://www.nlm.nih.gov/mesh), para termos somente em inglês.

### **3.3 Corpo do Artigo** (*apenas para as seções de artigo original*)

Deve ser dividido em Introdução, Método, Resultados, Discussão e Conclusão. As Referências Bibliográficas devem ser citadas numericamente, por ordem de aparecimento no texto, sob a forma de potenciação.

- **Introdução:** Deve informar o objetivo da investigação, a relação com outros trabalhos na área e as razões para realização da pesquisa. Uma extensa revisão da literatura não é recomendada.

- **Método:** Informações suficientes devem ser dadas no texto ou por citação de trabalhos em revistas geralmente disponíveis, de modo a permitir que o trabalho possa ser reproduzido. Informar sobre o delineamento do estudo (definir, se pertinente, se o estudo é randomizado, cego, prospectivo, etc.), os pacientes ou participantes (definir critérios de seleção, número de casos no início e fim do estudo, características essenciais da amostra, etc.), as intervenções (descrever procedimentos e drogas utilizados), os critérios de mensuração do desfecho, aspectos éticos e análise estatística. A descrição de métodos já publicados deve ser evitada; neste caso, uma referência pode ser enumerada.

- **Resultados:** Os resultados devem ser apresentados clara e concisamente. Informar os principais dados, intervalos de confiança e significância estatística. Tabelas e figuras devem ser usadas apenas quando necessárias para a efetiva compreensão dos dados.

- **Discussão:** O objetivo da Discussão é interpretar os resultados e relacioná-los com conhecimentos existentes, cotejando-os com a literatura nacional e internacional. Devem ser salientados os aspectos novos e importantes do estudo, bem como suas implicações e limitações. Informações fornecidas em outros locais do texto podem ser citadas, mas não repetidas em detalhes na Discussão.

- **Conclusões:** Apresentar apenas aquelas apoiadas pelos dados do estudo e que contemplem os objetivos, bem como sua aplicação prática, dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares.

### 3.4 Agradecimentos

Se desejados, devem ser concisos e serem apresentados ao final do texto, mencionando-se os nomes de participantes que contribuíram, intelectual ou tecnicamente, em alguma fase do trabalho, mas que não tenham preenchido os requisitos para autoria, bem como, às agências de fomento que subsidiaram as pesquisas que resultaram no artigo publicado.

### 3.5 Referências Bibliográficas

As referências bibliográficas devem ser citadas quando de fato consultadas, em algarismos arábicos em forma de potenciação, e numeradas por ordem de citação no texto. Devem ser citados todos os autores, quando até seis; acima deste número, citam-se os seis primeiros seguidos de *et al.* O periódico deverá ter seu nome abreviado segundo o *Cummulated Index Medicus/ Medline*. Seguem alguns exemplos dos principais tipos de referências bibliográficas; outros exemplos podem ser consultados no site da *National Library of Medicine* ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)).

#### Material impresso

##### *Artigo de revista*

Storger H, Grube E, Hofmann M, Schwarz F, Haase J. Clinical experiences using everolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Interv Cardiol.* 2004;17(6):387-90.

##### *Instituição como autor*

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust.* 1996;164(5):282-4.

##### *Sem indicação de autoria*

Public policy and coronary stenting: report of an expert panel to the cardiac Care Network of Ontario. Cardiac Care Network of Ontario Expert Panel on Intracoronary Stents. *Can J Cardiol.* 1997;13(8):731-46.

##### *Capítulo de livro*

Meidell RS, Gerard RD, Sambrook JF. Molecular biology of thrombolytic agents. In: Roberts R, editor. *Molecular basis of cardiology*. Cambridge: Blackwell Scientific Publications; 1993. p.295-324.

### **Livro**

Safian RD, Freed MS. The manual of interventional cardiology. 3<sup>rd</sup> ed. Royal Oak:Physicians' Press;2001. p.1050.

### **Tese**

Tanajura LFL. Comparação randomizada entre o implante de stents com ou sem carvão de sílicio amorfo para a prevenção da reestenose coronária [Tese de doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2003. 122p.

### **Eventos**

Arrieta R, Esteves C, Braga S, Simon J, Graebin R, Silva A, et al. Angioplastia das artérias pulmonares com cateter balão: resultados imediatos e tardios. In: XXVI Congresso da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista; 2004; João Pessoa. Anais. João Pessoa: Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista; 2004. p.65.

## **3.6 Tabelas**

Devem ser apresentadas apenas quando necessárias para a efetiva compreensão do trabalho, não contendo informações redundantes já citadas no texto e numeradas por ordem de aparecimento. Devem ser apresentadas em página separadas e configuradas em espaço-duplo. Devem ser enumeradas em numeral arábico e conter um título curto. Utilize a mesma fonte que a utilizada no texto. Indicar os marcadores de rodapé na seguinte ordem: \*, †, ‡, §, ||, #, \*\*.

Não use linhas verticais entre as colunas. Use linhas horizontais apenas na parte superior e inferior do cabeçalho e na parte inferior da tabela. As abreviações utilizadas na tabela devem ser definidas no rodapé da mesma.

## **3.7 Figuras**

Para a submissão, as figuras devem ter boa resolução para serem avaliadas pelos revisores, preferencialmente em formato JPEG, podendo ser enviadas também em PDF, TIFF/Gif. As legendas das figuras devem permitir sua perfeita compreensão, independente do texto. As abreviações usadas nas ilustrações devem ser explicitadas nas legendas.

## **4 POLÍTICA EDITORIAL**

### **4.1 Avaliação pelos pares**

Todos os trabalhos enviados à Revista serão submetidos à avaliação pelos pares (*peer review*) por pelo menos três revisores selecionados entre Editores Associados e membros do Conselho Editorial. A aceitação será feita com base na originalidade, significância e contribuição científica. Os revisores farão comentários gerais sobre o trabalho e informarão se o mesmo deve ser publicado, corrigido segundo as recomendações ou rejeitado. De posse destes dados, o Editor tomará a decisão final.

Em caso de discrepâncias entre os avaliadores, poderá ser solicitada uma nova opinião para melhor julgamento. Quando forem sugeridas modificações, as mesmas serão encaminhadas ao autor principal e, em seguida, aos revisores, para estes verificarem se as exigências foram satisfeitas. Em casos excepcionais, quando o assunto do manuscrito assim o exigir, o Editor poderá solicitar a colaboração de um profissional que não conste da relação os Editores Associados e Conselho Editorial para fazer a avaliação. A decisão sobre a aceitação do artigo para publicação ocorrerá, sempre que possível, no prazo de 90 dias a partir da data de seu recebimento.

#### **4.2 Pesquisa com seres humanos e animais**

Os autores devem, na seção Método, informar se a pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa de sua Instituição, em consoante à Declaração de Helsinki. Nos trabalhos experimentais envolvendo animais, as normas estabelecidas no “*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*” (*Institute of Laboratory Animal Resources, National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1996*) e os Princípios éticos na experimentação animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) devem ser respeitados.

#### **4.3 Direitos autorais**

Os autores dos manuscritos aprovados deverão encaminhar, previamente à publicação, a seguinte declaração escrita e assinada por todos os co-autores:

“O(s) autor(es) abaixo assinado(s) transfere(m) todos os direitos autorais do manuscrito (título do artigo) à Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva. O(s) signatário(s) garante(m) que o artigo é original, que não infringe os direitos autorais ou qualquer outro direito de propriedade de terceiros, que não foi enviado para publicação em nenhuma outra revista e que não foi publicado anteriormente. O(s) autor(es) confirma(m) que a versão final do manuscrito foi revisada e aprovada por ele(s)”.

Todos os manuscritos publicados tornam-se propriedade permanente da Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva e não podem ser publicados sem o consentimento por escrito de seus editores.

#### **4.4 Critérios de Autoria**

Sugerimos que sejam adotados os critérios de autoria dos artigos segundo as recomendações do *International Committee of Medical Journal Editors*. Assim, apenas aquelas pessoas que contribuíram diretamente para o conteúdo intelectual do trabalho devem ser listadas como autores. Os autores devem satisfazer a todos os seguintes critérios, de forma a poderem ter responsabilidade pública pelo conteúdo do trabalho:

- ter concebido e planejado as atividades que levaram ao trabalho ou interpretado os resultados a que ele chegou, ou ambos;
- ter escrito o trabalho ou revisado as versões sucessivas e participado no processo de revisão;
- ter aprovado a versão final.

Exercer posição de chefia administrativa, contribuir com pacientes e coletar e agrupar dados, embora importantes para a pesquisa, não são critérios para autoria. Outras pessoas que tenham feito contribuições substanciais e diretas ao trabalho, mas que não possam ser consideradas autores, podem ser citadas na seção Agradecimentos.

## **5 COMO ENVIAR O MATERIAL PARA SUBMISSÃO**

Todos os artigos devem vir acompanhados por uma Carta de Submissão, sugerindo a Seção em que o artigo deva ser incluído, declaração do autor de que todos os co-autores estão de acordo com o conteúdo expresso no trabalho, explicitando presença ou não de conflito de interesse e a inexistência de problema ético relacionado. A carta de submissão deve conter o número de palavras contidas no texto (excluindo Tabelas e Figuras), o número de Tabelas e Figuras.

Os manuscritos devem ser, obrigatoriamente, submetidos eletronicamente no site [www.rbc.org.br](http://www.rbc.org.br). Caso os autores ainda não tenham se cadastrado, é necessário fazê-lo antes de submeter o trabalho, seguindo as orientações que constam do site. Os textos devem ser editados em Word e figuras, gráficos e tabelas devem estar em arquivos separados.

Formatos de submissão: texto em Word (preferível), Word Perfect. Figuras devem ser submetidas como JPEG (preferível), PDF, TIFF/Gif, Adobe photoshop, Excel, Word, Word Perfect.

## **6 ARTIGOS REVISADOS**

- Os artigos que necessitarem de revisão para a aceitação e publicação na Revista serão reenviados aos autores por e-mail, com os comentários individualizados dos revisores.
- Uma vez feita a revisão do manuscrito pelos autores, o mesmo deverá ser novamente enviado para a revista no prazo máximo de 60 dias. Se a revisão for recebida após este prazo, o artigo será considerado como novo e passará novamente por todo o processo de submissão.
- Na resposta aos comentários dos revisores, os autores deverão destacar o parágrafo onde cada alteração foi realizada

## **7 ARTIGOS ACEITOS PARA PUBLICAÇÃO**

- Uma vez aceito para publicação, uma prova do artigo editorado (formato PDF) será enviada ao autor correspondente para sua avaliação e aprovação definitiva.
- A secretaria editorial poderá solicitar figuras de alta resolução para a publicação.



## Normatização da Dissertação

Esta tese está de acordo com:

*International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

**International Committee of Medical Journal Editors  
Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to  
Biomedical Journals: Sample References**

---

***Updated February 2006***

**Last reviewed:** 22 May 2007

**Last updated:** 25 April 2007

**First published:** 09 July 2003

**Metadata | Permanence level:** Permanent: Dynamic Content

Copyright, Privacy, Accessibility

U.S. National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894

National Institutes of Health, Health & Human Services

[www.icmje.org/](http://www.icmje.org/)

[www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)