

## Consenso de Especialistas (SBC/SBHCI) sobre o Uso de *Stents* Farmacológicos. Recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia/Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista ao Sistema Único de Saúde

*Expert Consensus (SBC/SBHCI) on the use of Drug-Eluting Stents. Recommendations of the Brazilian Society of Interventional Cardiology/Brazilian Society of Cardiology for the Brazilian Public Single Healthcare System*

Valter C. Lima, Luiz Alberto P. Mattos, Paulo R. A. Caramori, Marco A. Perin, José A. Mangione, Bruno M. Machado, Wilson M. C. Coelho, Ronaldo R. L. Bueno

Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista, São Paulo, SP

### Resumo

Os autores revisam a evolução da intervenção coronariana percutânea, a sua crescente aplicação na revascularização miocárdica de pacientes portadores de doença arterial coronariana, seja no Brasil, seja no âmbito mundial. Desde a introdução do método, em 1977, com a utilização isolada do cateter-balão, a constatação de que o mesmo tinha limitações (oclusão aguda e reestenose), a adoção dos *stents* coronarianos e, mais recentemente, o advento dos *stents* farmacológicos, idealizados para reduzir ainda mais as taxas de reestenose, possibilitaram o crescimento exponencial da aplicação da intervenção coronariana percutânea (ICP) no Brasil, superando a cirurgia de revascularização e tornando-se o tratamento majoritário para enfermos sintomáticos, acometidos de aterosclerose obstrutiva coronariana. Esta preferência se salienta, a partir do ano 2000, após o início do reembolso dos *stents* pelo Sistema de Único de Saúde Brasileiro. Este fato demonstra a importância do Sistema Público de Saúde, quando este incorpora os avanços médicos, e passa a oferecer bons padrões de tratamento cardiovascular a grande número de brasileiros. Destaca-se a complexidade da profilaxia da reestenose intra-*stent*, por sua ocorrência imprevisível e ubíqua. O controle deste fenômeno melhora a qualidade de vida, reduzindo o retorno da angina do peito, a realização de novos procedimentos de revascularização e a re-internação hospitalar. Os *stents* farmacológicos lograram êxito sólido e consistente na conquista deste objetivo de forma abrangente, beneficiando todas as apresentações clínicas e angiográficas, em maior ou menor grau. Sua adoção e critérios para sua utilização em outros países são discutidos, assim como a formalização das indicações preconizadas pela Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista, para o seu reembolso pelo SUS.

A incorporação de novas tecnologias em saúde é um processo que compreende duas etapas distintas: na primeira, o registro do produto é efetivado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Nesta etapa, a empresa interessada submete

ao nosso órgão regulatório os resultados dos estudos clínicos que demonstram a eficácia e segurança do novo produto, seja ele um fármaco ou um novo dispositivo. Frequentemente, além dos estudos clínicos, também são apresentados os registros de aprovação para uso clínico obtido nas agências regulatórias de outros países, principalmente dos Estados Unidos da América e da Comunidade Européia. O cumprimento bem sucedido desta etapa significa que o medicamento ou o dispositivo pode ser prescrito ou utilizado pelos médicos no Brasil.

A segunda etapa da incorporação de novas tecnologias em saúde envolve o reembolso ou o financiamento do tratamento aprovado na etapa anterior, com base na sua eficácia e segurança. Esta etapa pode ser mais complexa do que a primeira, pois as novas tecnologias, sejam elas de substituição ou de introdução de novas modalidades de tratamento, são habitualmente de custo mais elevado.

Incorporar novas tecnologias exige a avaliação de custo efetividade, para permitir que os gestores dos recursos possam tomar decisões que atendam ao cenário universal de recursos limitados, para financiar a saúde com tratamentos cada vez mais onerosos. As dificuldades de gestão dos recursos são agravadas pelas implicações de ética médica e social, que ocorrem quando um tratamento aprovado com base na sua eficácia e segurança não é disponibilizado para pacientes com grande potencial de benefício.

No Brasil, a avaliação da incorporação de novas tecnologias, visando a seu reembolso ou financiamento, ainda não está devidamente amadurecida, seja no Sistema Único de Saúde (SUS) ou no privado. A adoção destas tecnologias, nos dois sistemas, ainda ocorre lentamente e, frequentemente, como reação à exigência dos pacientes ou de organizações que os representam, às vezes com ações judiciais, ou por pressão política dos médicos e de suas respectivas sociedades científicas.

Nosso objetivo é revisar a evolução da intervenção coronariana percutânea (ICP) no Brasil, sua situação atual com o advento dos *stents* farmacológicos, e a crescente participação

### Palavras-chave

Angioplastia, *stents*, reestenose, cirurgia de revascularização.

Correspondência: Valter C. Lima •

Rua Napoleão de Barros, 715 – 04024-002 – São Paulo, SP

E-mail: valterlima.dmed@epm.br

Recebido em 06/07/05 • Aceito em 22/08/05

## Consenso

destes como modalidade de revascularização miocárdica de pacientes portadores de doença arterial coronariana, assim como comparar as normas regulatórias brasileiras e de outros países, em relação à incorporação desta nova tecnologia, e as recomendações para sua utilização.

### Intervenção coronária percutânea: a evolução do cateter-balão até os stents farmacológicos

A eficácia e segurança da ICP são limitadas, desde a sua introdução em 1977, devido à possibilidade de oclusão aguda não controlada do vaso em tratamento e a recorrência tardia da obstrução, entidade clínica denominada de reestenose coronariana. Com a utilização apenas do cateter-balão, as taxas de reestenose variavam de 30% a 50% dos pacientes, sendo a sua manifestação temporal, desde o primeiro até o sexto mês depois do procedimento. É importante salientar que estas taxas eram observadas com um perfil clínico e angiográfico de complexidade significativamente menor, quando comparado com a dos pacientes contemporâneos. Todos os recursos investigados para reduzir sua ocorrência, especialmente o uso de fármacos de administração sistêmica, falharam em lograr sucesso na sua redução.

O primeiro dispositivo percutâneo que promoveu significativa redução das taxas de reestenose coronariana foram os *stents*, uma endoprótese metálica expansível. Os *stents* reduziram a reestenose em 30% a 35%, conforme demonstrado em três importantes estudos multicêntricos controlados (Benestent I e II<sup>2</sup>, Stress<sup>3</sup>).

Os *stents* eliminaram o recolhimento elástico imediato e o remodelamento negativo, fenômenos físicos responsáveis por dois terços da perda da luz coronariana, após uma ICP com o balão. Além de reduzir a reestenose, os *stents* aumentaram a segurança e a previsibilidade imediata da ICP, reduzindo a ocorrência da oclusão coronariana aguda de 4% a 11% para 0.5% a 2%<sup>4</sup>.

Com a evidência destes dois benefícios, os *stents* coronarianos foram incorporados como a técnica preferida

para a efetivação da revascularização coronariana percutânea. Desde sua aprovação para uso clínico, em 1994, o índice de sua utilização cresceu em todos os países, até atingir a marca de 85% a 90%<sup>5-7</sup>.

No contexto do SUS, o volume de pacientes tratados com a ICP superou aquele tratado com a cirurgia, no ano 2000, ano que coincide com o início do reembolso dos *stents* coronarianos (fig. 1). Este tipo de informação não deve servir para ocultar o fato de que o atendimento cardiovascular de alta complexidade, no Brasil, ainda se caracteriza por uma grave limitação de recursos. Estima-se que, em nosso país, realizam-se apenas 251 angioplastias coronarianas, por milhão de habitantes, por ano (CENIC [www.sbhci.org.br](http://www.sbhci.org.br) e DATA-SUS [www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br)). Isto se compara muito desfavoravelmente à oferta deste procedimento em países tais como o Uruguai (836), Porto Rico (728), Inglaterra (894), Canadá (900), Espanha (580), Portugal (530) e Polônia (484) ([http://www.solaci.org/docs/registro\\_1998\\_2003.ppt#1](http://www.solaci.org/docs/registro_1998_2003.ppt#1), [www.bcis.org.uk](http://www.bcis.org.uk)). É importante ressaltar que a prevalência da doença coronariana, no Brasil, não é menor do que a dos países citados.

### Reestenose intra-stent: uma limitação da angioplastia coronariana

A resposta vascular ao trauma decorrente da liberação do *stent* e a sua presença permanente resultam em proliferação intimal de grau variado. Quando a proliferação intimal reacional é exagerada, ocorre importante redução da luz coronariana<sup>8-13</sup>. A experiência clínica com os *stents* permitiu identificar os principais fatores preditores deste fenômeno, agora denominado de reestenose intra-*stent*. Estes são habitualmente divididos entre aqueles relacionados ao paciente (diabete melito), à estenose tratada, seja no comprimento (>15 mm) ou no pequeno diâmetro da luz coronariana (vaso com diâmetro <3 mm), e ao procedimento (estenose residual >30%). Pacientes com a presença de uma ou mais destas variáveis exibem taxas significativamente maiores, podendo atingir até 50%. É importante salientar que sua ocorrência é imprevisível, e sua incidência, ubíqua.

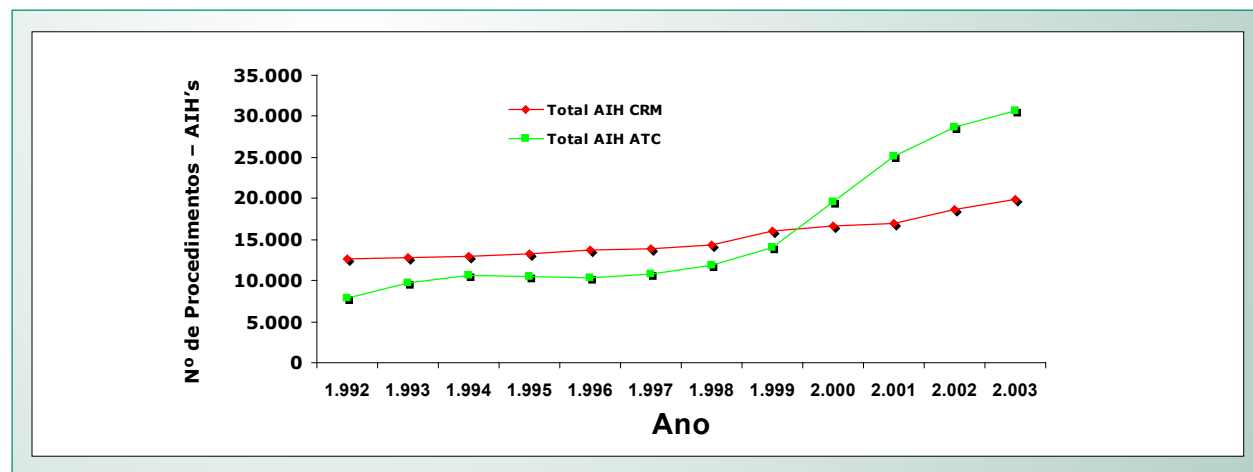


Fig. 1 - Análise temporal do pagamento de procedimentos de revascularização do miocárdio pelo Sistema Único de Saúde do Brasil.

A reestenose clínica, também denominada de nova revascularização do vaso alvo, é composta da associação da recorrência de estenose intra-stent significativa (>50%), com a presença de sintomas anginosos ou de provas funcionais positivas para isquemia miocárdica. Suas taxas são, em média, 50% inferiores às da reestenose angiográfica. Um novo procedimento de revascularização é necessário, seja percutâneo ou, por vezes, cirúrgico, necessitando de nova internação hospitalar<sup>6,7</sup>.

## O advento dos stents farmacológicos

Os stents farmacológicos são a associação do suporte mecânico fornecido pelo implante do stent (abolição do remodelamento negativo), com a liberação local e controlada de medicamentos com uma ação antiproliferativa.

As exigências para o sucesso desta nova tecnologia são: fármacos antiproliferativos (com mecanismo citostático ou citotóxico) eficazes e com mínima ou nenhuma toxicidade, sistema de liberação previsível e programável (polímeros), com uma baixa trombogenicidade.

Até 2004, apenas dois medicamentos, o sirolimus e o paclitaxel, liberados a partir de dois stents diferentes, Cypher® e Taxus®, respectivamente, atingiram extensa investigação clínica bem sucedida. Ambos os sistemas de stents farmacológicos têm em comum o fato de que os medicamentos são armazenados e liberados de forma controlada, a partir de polímeros.

Os estudos clínicos do stent revestido com sirolimus (Cypher®) tiveram como base a observação da redução na ordem de 50%, na proliferação intimal em modelos de angioplastia com balão em porcos, após sua administração por via oral ou intramuscular. O primeiro estudo clínico foi realizado por Sousa e colaboradores, no Brasil, com excepcional seguimento clínico, angiográfico e ultrassonográfico<sup>14-16</sup>. Nesta série inicial de 30 pacientes, a redução da hiperplasia neointimal foi da ordem de 80%, com taxas da perda tardia da luz do vaso-alvo inferiores a 0,20 mm, taxas estas mantidas em avaliação angiográfica seriada, após quatro anos do implante inicial.

A partir desta série inicial, seguiram-se vários outros ensaios clínicos controlados, com grande número de pacientes e com espectro crescente de risco para a ocorrência da reestenose intra-stent, isto é, incorporando o tratamento de pacientes com progressiva adversidade clínica e angiográfica. Todos demonstraram, de forma consistente e homogênea, a eficácia desta tecnologia em reduzir a reestenose intra-stent clínica, de 15% para taxas inferiores a 5% (Ravel<sup>17</sup>, Sirius<sup>18</sup>, C-Sirius<sup>19</sup> e E-Sirius<sup>20</sup>). Este stent foi aprovado para uso clínico na Europa, Estados Unidos, e Brasil em 2002.

O stent revestido com paclitaxel (Taxus®) também demonstrou resultados de eficácia e segurança comparáveis, conforme demonstrado em vários dos estudos (Taxus I<sup>21</sup>, II<sup>22</sup>, III<sup>23</sup>, IV<sup>24,25</sup>). Estas séries consolidaram casuísticas que revelaram manutenção de eficácia e segurança, seja imediata, seja tardia. Estudos adicionais, com graus adicionais de complexidade, foram realizados e deverão ser publicados em breve.

As taxas de uma nova revascularização do vaso alvo foram

reduzidas no estudo Sirius<sup>18</sup> de 19,2% para 6,4%, e no estudo Taxus IV<sup>24</sup> de 12% para 4,7%.

A comparação direta de desempenho entre estes dois stents farmacológicos está em franca investigação, e já conta com alguns estudos apresentados em congressos e ainda não publicados.

Como conclusão, podemos mencionar a revisão sistemática mais recente, que incorporou à sua análise os 11 principais estudos clínicos controlados com os stents farmacológicos (n=5.103 pacientes). Nesta meta-análise, fica evidente a eficácia dos mesmos, comparada à dos stents convencionais, em reduzir a reestenose intra-stent clínica de 21% para 6,8%, pelos stents revestidos com paclitaxel, e de 14,2% para 4,8% pelos stents revestidos com sirolimus<sup>26</sup>.

Deve-se mencionar um aspecto que gera alguma controvérsia, quando se discute a eficácia clínica e a incorporação dos stents farmacológicos na prática médica. De forma equivocada, a importância desta tecnologia é, às vezes, questionada, com o argumento de que não ocorre redução dos dois principais desfechos cardiovasculares adversos: o infarto e a morte. Os stents farmacológicos foram concebidos para reduzir a reestenose intra-stent e não contribuem para modificar estes eventos maiores, que estão relacionados com a história natural da aterosclerose coronariana. O controle da reestenose intra-stent promove melhora na qualidade de vida, pela redução relativa de 70% do risco de realizar novos procedimentos de revascularização<sup>18,24,26,27</sup>.

## Farmacoterapia adjunta ao implante de stents farmacológicos

O uso de antiplaquetários associado à realização da ICP é mandatório e foi estabelecido desde a era do balão, quando se comprovou que a aspirina reduz o risco da ocorrência de infarto do miocárdio associado ao procedimento, de 6,9% para 1,5%<sup>28</sup>. Com o advento dos stents, foi comprovada maior eficácia antitrombótica, com a associação da aspirina a um tienopiridínico, inicialmente a ticlopidina. A eficácia desta associação foi demonstrada em três ensaios clínicos randomizados (Stars<sup>29</sup>, Mattis<sup>30</sup>, Fantastic<sup>31</sup>).

Contudo, a ticlopidina tem limitações, como a baixa tolerância gastrointestinal e o risco de neutropenia, principalmente quando da utilização por período mais prolongado. Sua farmacodinâmica é também desfavorável, alcançando efeito antiplaquetário apenas 3 a 5 dias após a sua introdução.

O clopidogrel tem progressivamente substituído a ticlopidina, com eficácia comparável, perfil de tolerância e segurança clínica superior, associado a uma farmacodinâmica mais favorável. Seu efeito antiplaquetário está presente cerca de seis horas depois da dose de ataque de 300 mg, e cerca de 2 horas após uma dose de ataque de 600 mg, via oral. A eficácia e segurança do clopidogrel foram demonstradas em ensaios clínicos randomizados, comparando-o com a ticlopidina (Topps<sup>32</sup> e Classics<sup>33</sup>), e em uma meta-análise envolvendo 13.827 pacientes<sup>34</sup>.

Com o retardo da endotelização, a prevenção da trombose tardia com a adoção dos stents farmacológicos determina o

## Consenso

uso mais prolongado dos tienopiridínicos, em comparação aos *stents* convencionais. Pacientes que recebem o *stent* com liberação de sirolimus devem utilizar os dois antiplaquetários, no mínimo por dois meses, e aqueles que recebem o *stent* com liberação de paclitaxel, por seis meses. Entretanto, as observações da prática médica recente revelam que os tienopiridínicos estão sendo recomendados por um período mínimo de seis meses, independente do tipo de *stent* farmacológico implantado.

Também é motivo de controvérsia a aferição das taxas de trombose dos *stents* farmacológicos, quando comparada à dos convencionais. É consenso que a sua ocorrência tardia (após o primeiro mês), é de fato maior, nos *stents* farmacológicos, principalmente frente às adversidades clínicas (diabéticos) ou angiográficas (múltiplos *stents* com sobreposição e bifurcações). Uma série recente demonstrou que a suspensão precoce da associação de aspirina e do tienopiridínico é o maior preditor para ocorrência de trombose tardia<sup>35</sup>. Portanto, qualquer programa de saúde que incorpore a sua utilização deve assegurar aos pacientes, o acesso a estes medicamentos, por pelo menos seis meses.

### Regulamentação para utilização dos *stents* farmacológicos em outros países

Em setembro de 2003, foi definido o reembolso do *stent* com liberação de sirolimus, no sistema de seguro de saúde estatal francês, relacionado às seguintes indicações: estenose com comprimento inferior a 18 mm, em vasos de 2,5 a 3,5 mm, pacientes com maior risco para ocorrência de reestenose (diabéticos, estenoses na artéria descendente anterior, e estenoses com comprimento <15 mm em vaso com <3 mm de diâmetro)<sup>36</sup>.

Foram consideradas as seguintes contra-indicações: estenose do tronco da artéria coronária esquerda, de localização ostial, calcificada e não dilatável, com trombo visível na angiografia, ICP primária, fração de ejeção do ventrículo esquerdo <50%, intolerância a antiplaquetários ou heparina, alergia a contraste e ao aço inoxidável, e mulheres em idade fértil.

Em novembro de 2004, foi definido o reembolso do *stent* com liberação de paclitaxel para pacientes diabéticos, em lesões de vasos com diâmetro entre 2,5 e 3,5 mm, independente do comprimento da mesma. Somente um *stent* é pago por procedimento, exceto no tratamento de uma longa dissecação (máximo de 3 *stents*). Pacientes diabéticos, com doença multi-arterial e contra-indicação para cirurgia de revascularização, também podem receber até 3 *stents*.

No Canadá, na província de Ontário, a recomendação para uso dos *stents* farmacológicos foi definida pelo *Cardiac Care Network of Ontário* (CCNO)<sup>37</sup> e aceita pelo Ministério da Saúde. A recomendação inclui os diabéticos, e não diabéticos com estenoses longas (>18 mm), localizadas em vasos <2,75 mm de diâmetro, e aqueles em que a ocorrência da reestenose intra-*stent* possa ter graves conseqüências (tronco de artéria coronária esquerda não protegido e vaso derradeiro).

Foi estimado pelo CCNO que, pelos padrões de prática de intervenção coronariana percutânea no Canadá, estas

recomendações seriam aplicáveis a 40% das lesões alvo de tratamento percutâneo.

No Reino Unido, o Ministério da Saúde segue a recomendação do *National Institute for Clinical Excellence*, que publicou sua posição em outubro de 2003<sup>38</sup>. O reembolso engloba os *stents* Cypher® e Taxus®, para pacientes com indicação de revascularização de 1 vaso com diâmetro de referência inferior a 3 mm, com um comprimento de estenose superior aos 15 mm. Não há cobertura para pacientes com infarto agudo do miocárdio com menos de 24 horas de evolução, nem para pacientes com trombo visível na angiografia.

Nos Estados Unidos da América, os dois *stents* farmacológicos estão aprovados para uso clínico, em pacientes nos quais os sintomas estejam relacionados a lesões não reestenóticas, com extensão inferior a 30 mm, em artérias coronárias nativas, com diâmetro maior que 2,5 mm e inferior a 3,5 mm. O sistema público *Medicare* reembolsa estas endopróteses (até um *stent* por procedimento; em casos que necessitem de mais de dois *stents*, é solicitada a aprovação de um outro cardiologista), desde abril de 2003, oferecendo cobertura para 30 milhões de usuários. O reembolso também está aprovado pelos planos de saúde privados (*Blue Cross/Blue Shield*, *Aetna*, *Humana*, por exemplo), abrangendo 147 milhões de pessoas. A taxa de utilização dos *stents* farmacológicos já supera os índices de 70%, em pacientes submetidos a ICP.

### Avaliação do impacto financeiro no sistema único de saúde brasileiro

Na maioria dos países em que os *stents* farmacológicos foram aprovados, as estratégias de incorporação procuram maximizar os benefícios para atenuar o seu impacto financeiro. Com isto, sua indicação privilegia as lesões e pacientes com maior risco de reestenose<sup>39</sup>.

É estimado que as indicações clínicas recomendadas pela SBHCI resulte em adoção de *stent* farmacológico em cerca de 50% de todas as lesões tratadas. No SUS, isto equivaleria, no ano de 2005, ao uso de aproximadamente 20.000 unidades. Esta estimativa do número absoluto de *stents* farmacológicos não contempla o aumento do número de pacientes, cuja indicação cirúrgica poderá ser convertida em indicação de ICP. Neste momento, não é possível estimar este percentual.

O estudo de Powel e cols.<sup>40</sup> pode fornecer uma perspectiva para a revascularização miocárdica. Analisando a cinecoronariografia de uma série expressiva e consecutiva de pacientes submetidos a cirurgia<sup>41</sup>, os autores verificaram que, obedecendo aos critérios de inclusão utilizados nos ensaios clínicos dos *stents* farmacológicos, apenas 6% seriam candidatos. Entretanto, na avaliação dos cardiologistas, na prática médica de 2004, até 46% dos pacientes com indicação cirúrgica teriam seu tratamento convertido para ICP com *stent* farmacológico. Observou-se ainda que uma das principais razões para a manutenção da indicação de cirurgia de revascularização miocárdica, neste estudo, foi à presença de oclusão coronariana crônica.

No momento, é difícil calcular o impacto financeiro dos *stents* farmacológicos no orçamento do SUS, pois o preço a

ser pago por estas endopróteses deverá ser o resultado da negociação entre as partes interessadas (SUS e fornecedores). A observação do cenário internacional mostra que o preço praticado varia consideravelmente entre os diversos países, particularmente naqueles com fortes sistemas públicos de financiamento da saúde, como o Canadá, França, Austrália, Portugal, Espanha e Reino Unido.

É fundamental que, no cenário brasileiro atual, ainda de baixa oferta de tratamentos de alta complexidade cardiovascular, o financiamento da incorporação dos stents farmacológicos seja atendido com recursos adicionais e não com remanejamento dos escassos recursos existentes.

### Recomendações para a utilização de stent farmacológico no Sistema Único de Saúde do Brasil

As recomendações da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (SBHCI) resultaram da análise e observações dos estudos clínicos comentados, e dos critérios adotados por vários outros países, com sistematizada experiência na avaliação e incorporação de novas tecnologias em saúde.

- I. Indicações formais baseadas em evidências conclusivas, consenso ou em opiniões majoritárias de especialistas: pacientes com indicação clínica de revascularização da artéria coronária nativa com:
  - a. Estenose da artéria descendente anterior com diâmetro de referência  $\leq 3,5$  mm;
  - b. Estenose em vaso de diâmetro  $\geq 2,5$  e  $\leq 2,75$  mm;
  - c. Estenose longa ( $\geq 15$  mm e  $\leq 30$  mm) em vaso com diâmetro  $\leq 3,5$  mm;
  - d. Estenose em vaso derradeiro;
  - e. Reestenose intra-stent;
  - f. Diabéticos com estenoses passíveis para a ICP.

II. Indicações aceitáveis com base no julgamento médico de situações clínicas especiais, para as quais ainda não existem evidências robustas nem consenso:

- a. Estenose do tronco da artéria coronária esquerda não protegido por cirurgia de revascularização prévia;
- b. Estenose com trombo visível pela angiografia;
- c. ICP nas primeiras 24 horas do infarto agudo do miocárdio;
- d. Estenose localizada em enxertos de veia safena.

III. Contra-indicações

- a. Estenose calcificada não dilatável;
- b. Gestantes e mulheres, em idade fértil, com intenção de engravidar nos primeiros 6 meses após ICP;
- c. Incapacidade intelectual ou social de compreender a importância do uso da farmacologia antiplaquetária por seis meses, ou impossibilidade de obter estes medicamentos.

Deve-se salientar que está prevista a indicação híbrida de stent convencional e farmacológico, em paciente com mais de uma estenose a ser tratada, cujas características sejam distintas.

A prática da ICP vem apresentando rápida evolução e, portanto, revisões periódicas destas recomendações são imperativas, com o objetivo de atualização constante.

### Conclusões

Com esta revisão, fundamentada em documentações científicas e na prática clínica, a SBHCI recomenda ao SUS o reembolso dos stents farmacológicos, no menor prazo de tempo possível. A SBHCI também adverte que o reembolso dos stents farmacológicos seja obrigatoriamente vinculado à oferta sistemática do clopidogrel, por um prazo mínimo de seis meses.

### Referências

1. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon expandable - stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331:489-95.
2. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, et al. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet*. 1998;352:673-81.
3. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1994;331:496-501.
4. Holmes DR, Hirshfeld J, Faxon D, Vlietstra RE, Jacobs A, King SB. ACC Expert Consensus document on coronary artery stents. Document of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1471-82.
5. Guimaraes JL, Sousa JE, Ribeiro E, et al. Guidelines for the indications and use of percutaneous intervention and intracoronary stent in clinical practice. *Arq Bras Cardiol*. 2003;80(Suppl 1):1-14
6. Smith SC, Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines): executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:2215-38.
7. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions: The task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:804-47.
8. Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1996;94:1247-54.
9. Komatsu R, Ueda M, Naruko T, et al. Neointimal tissue response at sites of coronary stenting in humans: macroscopic, histological and immunohistochemical analyses. *Circulation*. 1998;98:224-233.
10. Virmani R, Farb A. Pathology of in-stent restenosis. *Curr Opin Lipidol*. 1999;10:499-506.
11. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation*. 1999;99:44-52.

## Consenso

12. Farb A, Weber DK, Kolodgie FD, et al. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation*. 2002;105: 2974-80.
13. Bennett MR. In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents. *Heart*. 2003;89:218-24.
14. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2001;103:192-5.
15. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation*. 2001; 104: 2007-11.
16. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Four-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up of patients treated with sirolimus-eluting stents. *Circulation*. 2005;111:2326-9.
17. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346(23):1773-80.
18. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349(14):1315-23.
19. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, 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;43:1110-15.
20. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, 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(9390):1093-9.
21. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, 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*. 2003c;107:38-42.
22. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, et al (TAXUS II). 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.
23. Tanabe K, Serruys PW, Grube E, et al. In-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation (TAXUS III). *Circulation*. 2003;107:559-64.
24. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel eluting stent in patients with coronary artery disease (TAXUS IV). *N Engl J Med*. 2004;350:221-31.
25. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. One-Year Clinical Results With the Slow-Release, Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting TAXUS Stent. The TAXUS-IV Trial for the TAXUS-IV Investigators. *Circulation*. 2004;109:1942-7.
26. Hill RA, Y Bakhai A, Dickson R, Walley T. Drug-eluting stents: An early systematic review to inform policy. *Eur Heart J*. 2004;25:902-15.
27. Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical bayesian metaanalysis of randomized clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet*. 2004; 364:583-91.
28. Schwartz L, Bourassa MG, Lesperance J, et al. Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1988; 318:1714-19.
29. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al, for the Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators (STARS). A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med*. 1998;339:1665-71.
30. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, et al, for the MATTIS investigators. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation*. 1998;98:2126-32.
31. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting: the Full Anticoagulation Versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation*. 1998;98:1597-1603.
32. Taniuchi M, Kurz HI, Lasala JM. Randomized comparison of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population (TOPPS). *Circulation*. 2001;104:539-43.
33. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH for the CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study. *Circulation*. 2000;102:624-9.
34. Bhatt DL, Berger PB, L'Allier PL, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:9-14.
35. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-elution stents. *JAMA*. 2005;293:2126-30.
36. Tiah D, Baffert S, Fay AF, et al. Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT), Drug-eluting intracoronary stents. Paris: Assistance publique – Hôpitaux de Paris, CEDIT; 2002. Summary available: [http://cedit.aphp.fr/english/index\\_present.html](http://cedit.aphp.fr/english/index_present.html).
37. Cardiac Care Network (CCN) of Ontario. Working group on drug eluting stents report on initial utilization strategy. Final report and recommendations. Toronto: CCN; 2003. Available: [http://www.ccn.on.ca/publications/FinalDrugElutingMaster2\\_Dec2002.pdf](http://www.ccn.on.ca/publications/FinalDrugElutingMaster2_Dec2002.pdf).
38. National Institute for Clinical Excellence Final Appraisal Determination Coronary Artery Stents. Issue date: September 2003, pg 1-28.
39. Gunn J, Morton AC, Wales C, Newman CMH, Crossman DC, Cumberland DC. Drug eluting stents: maximising benefit and minimising cost. *Heart*. 2003;89:127-131.
40. Powel BD, Rihal C, Bell M, Zehr KJ, Holmes DH. Anticipated impact of drug-eluting stents on referral patterns for coronary artery bypass graft surgery: A population-based angiographic analysis. *Mayo Clin Proc*. 2004; 79:769-72.
41. Halpern MT, Lacey M, Clark MA, Valentin MA. Changing treatment patterns for coronary artery revascularization in Canada: the projected impact of drug eluting stents. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2004;4:23. Available: [www.biomedcentral.com/1471-2264-23](http://www.biomedcentral.com/1471-2264-23)