

Desfechos Clínicos por Região Geográfica em Pacientes com Implante de Stent Eluidor de Zotarolimus

Clinical Outcomes by Geographic Region for Patients Implanted with the Zotarolimus-Eluting Stent

Chaim Lotan¹, Ian T. Meredith², Ajay Jain³, Fausto Feres⁴, A. Firszt⁵, A. Frutos García⁶, Martin T. Rothman³

Heart Institute, Hadassah-Hebrew University Medical Centre¹, Jerusalem - Israel, MonashHeart Medical Centre, Monash University², Melbourne - Australia, The London Chest Hospital, Barts, and The London NHS Trust³, Londres - Reino Unido, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia⁴, São Paulo - Brasil, Instituto Nacional de Cirurgia Cardíaca⁵, Montevideo - Uruguai, Hospital de San Juan de Alicante⁶, Alicante - Espanha

Resumo

Fundamento: Diferenças entre regiões geográficas em relação à características de pacientes e desfechos, particularmente em síndromes coronarianas agudas, tem sido demonstradas em testes clínicos. Os desfechos clínicos após intervenções coronarianas percutâneas com o stent eluidor de Zotarolimus em uma população real foram analisados com o tempo.

Objetivo: A influência da localização geográfica sobre os desfechos clínicos com o stent eluidor de Zotarolimus foi avaliada em três regiões: Pacífico Asiático, Europa e América Latina.

Métodos: Um total de 8.314 pacientes (6.572 da Europa, 1.522 do Pacífico Asiático e 220 da América Latina) foram acompanhados por 1 ano; 2.116 desses (1.613, 316, e 187, respectivamente) foram acompanhados por 2 anos. Características dos pacientes e lesões, terapia antiplaquetária dupla e desfechos clínicos foram comparados entre a América Latina e as outras duas regiões.

Resultados: Os pacientes da América Latina apresentavam a maior proporção de fatores de risco e infarto do miocárdio prévio. O uso da terapia antiplaquetária dupla declinou rapidamente na América Latina, de 44,9% em 6 meses para 22,5% em 1 ano e 7,8% em 2 anos (Europa: 87,4%, 61,5%, 19,7%; Pacífico Asiático: 82,4%, 67%, 45,7%, respectivamente). Não houve diferenças significantes entre a América Latina e a Europa ou Pacífico Asiático para qualquer desfecho em qualquer ponto do tempo. A incidência de trombose de stent provável e definitiva pelo *Academic Research Consortium* foi baixa ($\leq 1,2\%$) entre todos os pacientes em 1 ano e 2 anos.

Conclusão: Os desfechos clínicos foram comparáveis entre os pacientes da América Latina e Europa, e América Latina e Pacífico Asiático, a despeito dos subgrupos clínicos menos favoráveis na América Latina, perfil de risco mais elevado e menor uso acentuado de terapia antiplaquetária dupla com o tempo. (Arq Bras Cardiol 2011;96(5):353-362)

Palavras-chave: Stents farmacológicos, estudos multicêntricos, oclusão de enxerto vascular, reestenose coronariana, angioplastia transluminal percutânea coronariana.

Abstract

Background: Differences between geographic regions in patient characteristics and outcomes, particularly for acute coronary syndromes, have been demonstrated in clinical trials. Clinical outcomes after percutaneous coronary interventions with the Zotarolimus-eluting stent in a real-world population were assessed over time.

Objective: The influence of geographic location on clinical outcomes with the Zotarolimus-eluting stent was assessed in 3 regions: Asia Pacific, Europe, and Latin America.

Methods: A total of 8,314 patients (6,572 Europe, 1,522 Asia Pacific, and 220 Latin America) were followed for 1 year; 2,116 of these (1,613, 316, and 187, respectively) were followed for 2 years. Patient and lesion characteristics, dual antiplatelet therapy, and clinical outcomes were compared between Latin America and the other regions.

Results: Patients in Latin America had the highest proportions of risk factors and prior myocardial infarction. Dual antiplatelet therapy usage rapidly declined in Latin America, from 44.9% at 6 months to 22.5% at 1 year and 7.8% at 2 years (Europe: 87.4%, 61.5%, 19.7%; Asia Pacific: 82.4%, 67.0%, 45.7%). There were no significant differences between Latin America and Europe or Asia Pacific for any outcome at either time point. The incidence of *Academic Research Consortium* definite and probable stent thrombosis was low ($\leq 1.2\%$) among all patients at 1 year and 2 years.

Conclusion: Clinical outcomes were comparable between patients in Latin America and Europe, and Latin America and Asia Pacific, despite less favorable clinical subsets in Latin America, a higher risk profile, and markedly lower use of dual antiplatelet therapy over time. (Arq Bras Cardiol 2011;96(5):353-362)

Keywords: Eluting stents; multicenter studies; craft occlusion, vascular; coronary reestenosis; angioplasty transluminal percutaneous coronary.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Chaim Lotan •

Kiryat Hadassah - P.O.B. 12000 - Jerusalem - Israel
E-mail: lotan@hadassah.org.il

Artigo recebido em 26/08/10; revisado recebido em 26/08/10; aceito em 04/10/10.

Sumário

Resultados do Registro E-Five indicam que a localização geográfica não afeta os desfechos clínicos em pacientes tratados com o *stent* eluidor de Zotarolimus. Pacientes na América Latina apresentaram a maior proporção de fatores de risco e infarto do miocárdio prévio. O uso da terapia antiplaquetária dupla declinou rapidamente na América Latina, quando comparado à Europa e Pacífico Asiático para qualquer desfecho em qualquer ponto do tempo. A incidência de trombose de *stent* provável e definitiva pelo *Academic Research Consortium* foi baixa ($\leq 1,2\%$) entre todos os pacientes em 1 ano e 2 anos.

Introdução

As diferenças internacionais em relação à características de pacientes e desfecho clínico tem sido demonstradas em testes clínicos cardiovasculares, especificamente na população com síndrome coronariana aguda (SCA)^{1,2}. Em estudos trombolíticos, pacientes nos Estados Unidos (EUA) apresentaram tendência à menor tempo de tratamento, classe de Killip mais baixa e maior proporção de infarto miocárdico (IM) inferior do que pacientes não-originários dos EUA. Em estudos comparando pacientes da América do Norte e Europa Oriental, os pacientes norte-americanos apresentavam maior tendência a ser do sexo masculino e apresentar menos comorbidades, incluindo hipertensão, angina, insuficiência cardíaca e achados eletrocardiográficos anormais, quando comparados àqueles originários da Europa Oriental. Vários estudos sobre o IM com elevação do segmento ST demonstraram maiores taxas de mortalidade em outros países que não os EUA, quando comparados a estes, particularmente na América Latina (AL)¹.

Poucos dados estão disponíveis sobre as diferenças internacionais no uso de *stents* farmacológicos. Austin e cols.³ demonstraram uma ampla variação na aplicação de *stents* farmacológicos em quatro países diferentes (EUA, Canadá, Reino Unido e Bélgica), mas não relataram diferenças em relação à características dos pacientes ou desfechos clínicos.

O Registro E-Five, um grande registro prospectivo, não-randomizado, multicêntrico e internacional, avaliou a segurança e a eficácia do *stent* eluidor de Zotarolimus Endeavor (ZES; Medtronic CardioVascular, Santa Rosa, Califórnia, EUA) em pacientes reais com doença arterial coronariana sintomática submetidos a intervenção coronariana percutânea (ICP)⁴. O tamanho dessa coorte global fornece uma oportunidade única de explorar a existência de diferenças geográficas e se tais diferenças podem influenciar os desfechos clínicos em pacientes submetidos à ICP e implante de *stent* fora dos limites de um estudo clínico. Além disso, essa coorte permite a análise de diferentes práticas, geograficamente falando, em relação ao uso da terapia antiplaquetária dupla (DAPT) e se há qualquer impacto clínico.

Métodos

Desenho e objetivo do estudo

O Registro E-Five é um registro prospectivo, não-randomizado, multicêntrico, conduzido em 37 países ao

redor do mundo. Para esse estudo, selecionamos três regiões - Pacífico Asiático (PA), União Européia (EU) e América Latina (AL) - com base na localização física. Nenhuma tentativa foi feita para assegurar a igualdade entre o número de pacientes incluídos em cada região ou entre países-membros. Um total de 8.314 pacientes adultos incluídos no estudo, que contou com a participação de 118 centros, foi acompanhado por um ano. Adicionalmente, um subgrupo de 2.116 pacientes de 26 centros foi acompanhado por dois anos. Esses centros foram selecionados com base na inclusão e disposição em continuar o seguimento. Os desfechos foram avaliados após 1 ano e 2 anos após para as respectivas coortes.

As análises foram realizadas para determinar as diferenças nas características demográficas e basais entre pacientes de cada região e a potencial influência dessas diferenças sobre os desfechos clínicos, incluindo eventos cardíacos adversos maiores (MACE), morte cardíaca, IM, revascularização da lesão-alvo (RLA), revascularização do vaso-alvo (RVA) e a incidência de trombose de *stent* provável e definitiva, de acordo com a definição do *Academic Research Consortium* (ARC)⁵.

População do estudo e protocolo

O Registro E-Five contém dados de pacientes adultos submetidos à ICP de um único vaso ou multivaso. Pacientes elegíveis apresentavam lesões-alvo apropriadas para intervenção com *stent*. Detalhes do protocolo do estudo foram relatados anteriormente⁴.

Todos os pacientes completaram as visitas de acompanhamento na alta hospitalar, em 30 dias, 6 meses e 1 ano e os centros selecionados acompanharam pacientes por até 2 anos (Figura 1). Visitas ambulatoriais foram o meio preferido de acompanhamento, embora contatos telefônicos fossem permitidos.

Os países incluídos na região AL foram Brasil, Chile, México, e Uruguai. A região PA incluiu Austrália, China, Hong Kong, Índia, Coréia, Malásia, Nova Zelândia, Singapura e Tailândia. A região EU incluiu Áustria, Bélgica, Bulgária, Republica Tcheca, Egito, Estônia, Finlândia, Alemanha, Grécia, Hungria, Israel, Itália, Letônia, Países Baixos, Noruega, Polônia, Portugal, Romênia, Sérvia, Eslováquia, Espanha, Suíça, Turquia e o Reino Unido.

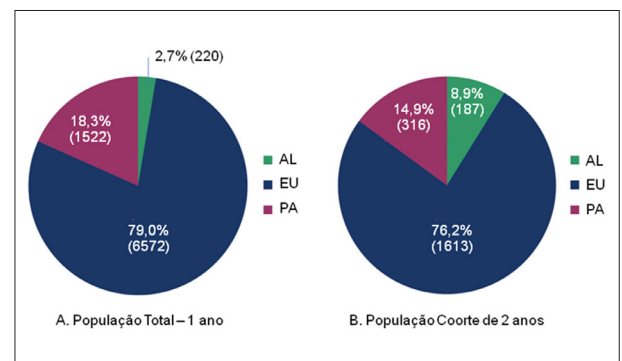


Fig. 1 - Distribuição de pacientes por região no ano 1 e ano 2 para (A) todos os pacientes incluídos no Registro E-Five e (B) o subgrupo de pacientes acompanhados por 2 anos. AL - região da América Latina; EU - região da Europa; PA - região do Pacífico Asiático.

Esse estudo foi conduzido sob as diretrizes éticas da Declaração de Helsinki. Antes do início da pesquisa em qualquer dos locais de estudo, o mesmo foi aprovado por um comitê de ética médica para proteger seres humanos, dependendo das exigências regionais. Consentimento livre e informado foi obtido de todos os pacientes.

Descrição do dispositivo

O Endeavor ZES (Medtronic) consiste em *stent* de liga de cobalto com exterior recoberto por polímero, eluidor do medicamento antiproliferativo Zotarolimus (10 $\mu\text{g}/\text{mm}$ de comprimento de *stent*). A eluição de Zotarolimus é projetada para inibir a proliferação de células de músculo liso; o revestimento de polímero de fosforilcolina é projetado para simular hemácias, dessa forma mimetizando a membrana celular natural⁶. Essas características foram projetadas para reduzir a resposta biológica típica ao implante de um dispositivo e aumentar a segurança a longo prazo. O ZES está disponível em diâmetros de 2,25 mm a 4,0 mm e em comprimentos de 8 mm a 30 mm.

Coleta e gerenciamento de dados

A captura de dados eletrônicos através de formulários baseados na web foi completada em todos os locais do estudo. Para assegurar o controle de qualidade, a monitorização aleatória dos locais do estudo foi conduzida a intervalos pré-especificados. Aproximadamente 10% dos dados do estudo foram revisados para monitorar aderência e para assegurar relatos precisos de eventos, bem como a acurácia dos dados.

Os dados designados para coleta basal incluíram critérios de elegibilidade, características demográficas, fatores de risco cardíaco, estado cardíaco atual, características da lesão e resultados da angiografia pré-procedimento. Os investigadores conduziram um exame visual da lesão para estimar suas características.

Desfechos clínicos documentados comparados entre as regiões incluíram MACE, morte, morte cardíaca, IM, RLA, RVA, RVA (lesão não-alvo) e falha do vaso alvo (FVA). O uso da medicação antiplaquetária foi documentado após 30 dias, 6 meses e 1 ano para todos os pacientes e após 2 anos para aqueles incluídos na coorte de 2 anos.

Eventos como MACE e trombose de *stent* foram revisados por um comitê central de eventos clínicos (Cardialysis, Roterdã, Países Baixos). Eventos de trombose de *stent* foram avaliados usando as definições do *Academic Research Consortium* (ARC). O gerenciamento de dados para esse estudo e a monitorização do estudo foram completados pela equipe do Medtronic CardioVascular ou organização de pesquisa contratada, designada pela Medtronic.

Desfecho do estudo

O desfecho primário para o Registro E-Five geral foi a taxa de MACE, definida como morte, IM (Onda Q e sem onda Q), cirurgia de revascularização emergente ou RLA (repetição da ICP ou cirurgia de revascularização do miocárdio [CRM]) em um ano.

Reportamos aqui os desfechos clínicos de MACE, morte por todas as causas, morte cardíaca, IM, RLA, RVA e FVA após 1 ano e 2 anos de acompanhamento para cada uma das três regiões.

As taxas de trombose de *stent* provável e definitiva definidas pelo ARC foram analisadas para eventos precoces (0 a 30 dias), tardios (31 a 365 dias) e muito tardios (366 a 730 dias).

Análises estatísticas

As características dos pacientes, lesões e procedimentos foram registradas em cada local do estudo e resumidas por região para a população geral em 1 ano e para a coorte de acompanhamento de longo prazo em 2 anos. Porcentagens são relatadas para variáveis categóricas e médias e desvios-padrão para variáveis contínuas. A terapia antiplaquetária foi detalhada em 30 dias, 6 meses e 1 ano para todos os pacientes e 2 anos para a coorte menor. Todos os desfechos clínicos (incluindo MACE, morte por todas as causas, morte por complicações cardíacas, IM, RLA, RVA, FVA e trombose de *stent* provável e definitiva definidas pelo ARC) foram compilados por região para todos os pacientes disponíveis nos momentos 1 ano e 2 anos. Embora a região AL tivesse o menor número de pacientes, ela representou uma população especial de pacientes com maior número de fatores de risco cardíaco e maior taxa de MI prévios, mas a menor duração de uso da DAPT; assim, utilizamos essa região como o comparador de referência para as outras duas regiões.

As variáveis basais foram comparadas como se segue: um teste *t* bilateral foi utilizado para calcular valores de *p* para variáveis contínuas e o teste Exato de Fisher foi usado para determinar os valores de *p* para variáveis categóricas. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

A fim de fazer o ajuste para diferenças nas características basais nas coortes de 1 ano e 2 anos, os desfechos clínicos em 1 ano e 2 anos foram comparados da seguinte forma: valores de *p* foram baseados em regressão logística ajustada para escores de propensão, que foram calculados usando as seguintes variáveis basais: idade, sexo, MI prévio, angioplastia coronariana transluminal percutânea prévia, CRM prévia, diabete, infarto agudo do miocárdio (< 72 horas), hipertensão, hipercolesterolemia, tabagismo, artéria descendente anterior esquerda (vs artéria descendente anterior não-esquerda), classe B2/C (vs classe A/B1), comprimento de lesão ≥ 27 mm (se qualquer lesão for ≥ 27 mm, vs < 27 mm) e diâmetro do vaso de referência > 3,5 mm (se qualquer lesão for > 3,5 mm, vs $\leq 3,5$ mm).

O Registro E-Five é financiado pelo Medtronic Bakken Research Center, Medtronic CardioVascular, Maastricht, Países Baixos.

Resultados

Dados demográficos dos pacientes e características das lesões

População geral - a média da idade de todos os pacientes incluídos no Registro E-Five era 63,3 anos. Pacientes na região EU eram mais velhos do que os pacientes na região AL (64,2 vs 61,3 anos, $p < 0,001$) e pacientes na região AL eram mais velhos do que não região PA, embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa (61,3 vs 59,9 anos) (Tabela 1). A maioria dos pacientes em todas as regiões era do sexo masculino:

EU, 76,8%; PA, 77,1%; e AL, 70%. As comorbidades mais comuns eram hipercolesterolemia e hipertensão. A prevalência de hipercolesterolemia era significativamente mais alta na região AL do que na EU (75% vs 66,3%, $p = 0,007$) e PA (75% vs 47,6%, $p < 0,001$). A prevalência de hipertensão era significativamente maior na região AL do que na PA (76,4% vs 63%, $p < 0,001$) ou EU (76,4% vs 69,6%, $p = 0,036$). A taxa de IM prévio também era mais alta na região AL do que na EU (47,3% vs 31,8%, $p < 0,001$) e PA (47,3% vs 31,5%, $p < 0,001$), bem como a taxa de CRM prévia (AL vs EU: 10% vs 8,3%, $p = 0,384$; AL vs PA, 10% vs 4%, $p < 0,001$). A prevalência de diabetes melito era mais consistente entre as regiões, com aproximadamente um terço dos pacientes afetados: AL, 34,5%; PA, 37,4%; e EU, 31,6% ($p = NS$ para AL vs EU e AL vs PA).

A localização dos vasos-alvo apresentou variação entre as regiões e está detalhada na Tabela 1. O diâmetro do vaso de referência era similar para pacientes nas regiões AL e PA, mas menor para os pacientes da região EU. Havia uma taxa significativamente menor de lesões classe C (sistema *American*

College of Cardiology/American Heart Association) na região AL, quando comparada com as regiões EU (10,7% vs 24,5%, $p < 0,001$) e PA (10,7% vs 30,2%, $p < 0,001$).

Coorte de 2 anos - os dados demográficos basais para esse subgrupo de pacientes acompanhados por 2 anos era similar aos dados para a população geral (Tabela 2). Pacientes da região AL eram significativamente mais jovens do que os pacientes da região EU (61,3 vs 63,2 anos, $p = 0,02$), mas significativamente mais velhos do que os pacientes da região PA (61,3 vs 56,7 anos, $p < 0,001$). Na coorte de 2 anos, havia um número significativamente menor de indivíduos do sexo masculino na região AL do que na PA (69% vs 83,5%, $p < 0,001$) e EU (69% vs 77,1%, $p = 0,018$). A região AL também apresentava as maiores taxas de fatores de risco cardíaco comuns, incluindo hipertensão, hipercolesterolemia, IM prévio, CRM prévia, angina instável e diabetes, quando comparada com as outras duas regiões.

As características da lesão-alvo na coorte de 2 anos foram similares àquelas observadas nos pacientes da população

Tabela 1 – Paciente e lesão característica por região na população geral (1-ano)

	AL n = 220, 291 lesões	EU n = 6.572, 8.117 lesões	Valor de p AL vs EU	AL n = 220, 291 lesões	PA n = 1.522, 1.931 lesões	Valor de p AL vs AP
Idade - anos (média±DP)	61,3±11,03	64,2±10,93	<0,001	61,3±11,03	59,9±10,92	0,073
Sexo masculino - %	70,0	76,8	0,023	70,0	77,1	0,027
IM anterior - %	47,3	31,8	<0,001	47,3	31,5	<0,001
ICP anterior - %	26,8	27,8	0,818	26,8	14,5	<0,001
RM anterior - %	10,0	8,3	0,384	10,0	4,0	<0,001
Fumante atual - %	22,3	23,6	0,687	22,3	18,3	0,167
Hipercolesterolemia - %	75,0	66,3	0,007	75,0	47,6	<0,001
Hipertensão - %	76,4	69,6	0,036	76,4	63,0	<0,001
Diabete melito - %	34,5	31,6	0,377	34,5	37,4	0,455
Insulino-dependente	5,0	9,2	0,031	5,0	4,3	0,597
Não insulino-dependente	29,5	22,4	0,014	29,5	33,1	0,318
Angina instável - %	41,8	32,0	0,003	41,8	41,1	0,826
Localização da lesão-alvo - %			0,027			0,051
Artéria descendente anterior esquerda	44,0	45,7		44,0	50,6	
Artéria circunflexa esquerda	18,6	22,5		18,6	20,5	
Artéria coronária direita	35,4	27,8		35,4	26,9	
Artéria coronária esquerda	1,4	2,1		1,4	1,1	
Ponte de veia safena	0,7	1,9		0,7	0,9	
Diâmetro do vaso de referência - mm (média±DP)	2,99±0,42	2,92±0,47	0,009	2,99±0,42	2,97±0,45	0,480
Comprimento da lesão - mm (média±DP)	17,31±9,07	18,22±10,64	0,096	17,31±9,07	19,92±10,57	<0,001
Classe da lesão - %						
Lesão tipo B2	54,6	35,6	<0,001	54,6	29,8	<0,001
Lesão tipo C	10,7	24,5	<0,001	10,7	30,2	<0,001

AL - região da América Latina; EU - região da Europa; AP - região do Pacífico Asiático; IM - infarto do miocárdio; ICP - intervenção coronária percutânea; RM - revascularização miocárdica; DP - desvio-padrão.

Tabela 2 – Características dos pacientes e lesões por região na coorte de 2 anos

	AL n = 187, 253 lesões	EU n = 1.613, 2.006 lesões	Valor de p AL vs EU	AL n = 187, 253 lesões	AP n = 316, 355 lesões	Valor de p AL vs PA
Idade - anos (média±DP)	61,25±11,15	63,19±10,74	0,020	61,25±11,15	56,72±10,44	<0,001
Sexo masculino - %	69,0	77,1	0,018	69,0	83,5	<0,001
IM anterior - %	47,1	34,8	0,001	47,1	30,4	<0,001
ICP anterior - %	28,3	26,6	0,602	28,3	9,2	<0,001
RM anterior - %	10,2	7,3	0,186	10,2	2,8	<0,001
Fumante atual - %	21,4	23,9	0,468	21,4	22,2	0,911
Hipercolesterolemia - %	76,5	66,9	0,008	76,5	55,1	<0,001
Hipertensão - %	77,0	70,0	0,051	77,0	63,0	0,001
Diabete - %	36,4	28,1	0,021	36,4	36,1	1,000
Insulino-dependente	5,9	8,5	0,261	5,9	5,1	0,687
Não-insulino dependente	30,5	19,7	<0,001	30,5	31,0	0,921
Angina instável - %	44,9	25,9	<0,001	44,9	37,0	0,090
Localização da lesão-alvo - %			0,035			<0,001
Artéria descendente anterior esquerda	45,5	47,2		45,5	63,7	
Artéria circunflexa esquerda	17,0	22,5		17,0	13,5	
Artéria coronária direita	36,0	27,5		36,0	20,0	
Artéria coronária principal esquerda	0,8	1,3		0,8	1,1	
Ponte de veia safena	0,8	1,6		0,8	1,7	
Diâmetro do vaso de referência - mm	2,98±0,40	2,91±0,47	0,021	2,98±0,40	3,00±0,43	0,563
Comprimento da lesão - mm	16,94±8,46	18,85±10,72	0,001	16,94±8,46	21,75±11,01	<0,001
Classe da lesão - %						
Lesão Tipo B2	54,5	36,7	<0,001	54,5	27,6	<0,001
Lesão Tipo C	10,3	25,9	<0,001	10,3	37,2	<0,001

AL - região da América Latina; EU - região da Europa; AP - região do Pacífico Asiático; IM - infarto do miocárdio; ICP - intervenção coronária percutânea; RM - revascularização miocárdica; DP - desvio-padrão.

geral de 1 ano. A localização do vaso, comprimento da lesão e a proporção de lesões classe B2 e C eram todas significativamente diferentes entre as regiões AL e EU e entre AL e PA (Tabela 2). Os pacientes da região AL tinham maior probabilidade de apresentar lesões classe B2 do que os pacientes da PA (54,5% vs 27,6%, $p < 0,001$) e EU (54,5% vs 36,7%, $p < 0,001$) e significativamente menor probabilidade de apresentar lesões classe C do que os pacientes da região PA (10,3% vs 37,2%, $p < 0,001$) e EU (10,3% vs 25,9%, $p < 0,001$). O diâmetro do vaso de referência era similar entre as regiões AL, EU e PA, enquanto o comprimento da lesão era novamente mais curto na região AL (16,94 ± 8,46 mm), quando comparado com as regiões EU (18,85 ± 10,72 mm, $p = 0,001$) e PA (21,75 ± 11,01 mm, $p < 0,001$).

Terapia antiplaquetária

A terapia antiplaquetária pós-procedimento, que foi baseada na prática clínica padrão, era comum em todas as regiões. Embora a maioria dos pacientes continuasse a receber aspirina durante o período de acompanhamento de 2 anos, as taxas de uso de terapia antiplaquetária dupla (DAPT) diminuíram

consideravelmente com o tempo (Tabela 3). Particularmente, o maior e mais rápido declínio no uso da DAPT foi visto nos pacientes da região da AL aos 6 meses, 44,9% dos pacientes da região AL estavam recebendo DAPT, enquanto 87,4% dos pacientes na região EU e 82,4% dos pacientes na região PA continuavam a receber DAPT. Após 1 ano, apenas 22,5% de todos os pacientes da AL ainda estavam usando DAPT, comparados com 61,5% dos pacientes da região EU e 67% dos pacientes da região PA. Entre os pacientes acompanhados por 2 anos, o uso da DAPT diminuiu para 7,8% na região AL, 19,7% na EU e 45,7% na PA após 2 anos (Figura 2).

Desfechos clínicos

Desfechos gerais após 1 ano - não houve diferenças estatisticamente significantes na maioria dos desfechos clínicos após 1 ano entre as regiões AL, EU ou PA (Tabela 3). A taxa de 1 ano de MACE foi 4,3% para a região AL, 6,2% para PA e 7,9% para EU ($p = NS$ para ambos AL vs EU e AL vs PA). Não houve eventos de IM na região AL e taxas de apenas 1,6% na região EU e 1,9% na região PA ($p = NS$ para AL vs EU e AL vs PA). Morte cardíaca e IM foram estatisticamente diferentes para

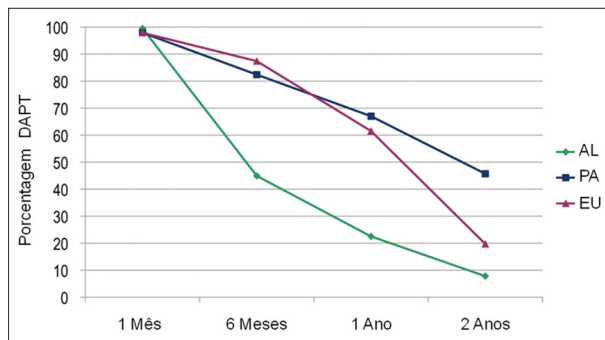


Fig. 2 - Uso de terapia antiplaquetária dupla (DAPT) por região em 30 dias, 6 meses, 1 ano e 2 anos. AL - região da América Latina; EU - região da Europa; PA - região do Pacífico Asiático.

AL, quando comparados com PA (0,5% vs 3,5%, $p = 0,039$), mas não para AL comparada com EU. As taxas de trombose de *stent* provável e definitiva definidas pelo ARC precoce (0 a 30 dias) e tardia (31 a 365 dias) foram baixas em todas as regiões e, mais uma vez, não houve diferença significativa entre as regiões AL, EU e PA. Não houve trombose de *stent* provável e definitiva definidas pelo ARC tardia na região AL, comparada à uma taxa de 0,5% na região EU ($p = 0,977$) e 0,2% na PA no mesmo momento ($p = 0,968$).

Desfechos na coorte de 2 anos - similar aos resultados da coorte geral do Registro E-Five, acompanhada por 1 ano, não houve diferenças estatisticamente significativas nos desfechos clínicos na região AL comparada à EU ou PA após 2 anos de acompanhamento (Tabela 4). As taxas de MACE após 2 anos foram 6,3% na região AL, 4,5% na PA e 9,5% na EU. Em todos os grandes endpoints cardíacos, os desfechos e

as taxas de prevalência aos 2 anos foram similares às taxas observadas em 1 ano. As taxas de RVA foram similares nas regiões AL e EU (6,8% vs 6,6%, $p = 0,795$); entretanto, a taxa de RVA foram mais baixas na região PA do que na AL, embora a diferença não tivesse alcançado significância estatística (6,8% vs 1,9%, $p = 0,052$). Não houve trombose de *stent* provável e definitiva definidas pelo ARC muito tardia (366 a 730 dias) na região AL ou PA na coorte de 2 anos e somente 2 casos (0,1%) na região EU.

Discussão

O desfecho primário de MACE aos 12 meses e o desfecho secundário de MACE na coorte de 2 anos, além de morte cardíaca, IM, RLA, RVA e trombose de *stent* provável e definitiva nos mesmos momentos, foram similares entre as regiões AL e EU e entre as regiões AL e PA, a despeito de considerável variação nos fatores de risco cardíaco, características de lesão e uso de DAPT. Após 1 ano, a taxa mais baixa de MACE foi observada na região AL, muito embora essa região tivesse a menor taxa de uso de DAPT naquele momento. Na coorte menor de 2 anos, a menor taxa de MACE foi observada na região PA. Pacientes na região AL apresentavam maior incidência de IM prévio, angina instável e revascularização prévia (ICP e CRM) e maiores taxas de hipertensão, hipercolesterolemia e diabetes. É possível que pacientes com maior incidência de fatores de risco cardíaco tenham recebido tratamentos secundários preventivos mais rigorosos, embora esses dados não estejam disponíveis para análise.

Dentro do Registro E-Five, os eventos de trombose de *stent* foram adjudicados para confirmar desfechos por-protocolo

Tabela 3 – Desfechos do Registro E-Five por região na população geral (1-ano)

	AL n = 220	EU n = 6.572	Valor de p* AL vs EU	AL n = 220	PA n = 1.522	Valor de p* AL vs PA
MACE - %	4,3	7,9	0,062	4,3	6,2	0,187
Morte - %						
Todas	0,5	2,5	0,151	0,5	2,6	0,067
Cardíaca	0,5	1,7	0,295	0,5	1,9	0,159
IM (todas) - %	0,0	1,6	0,981	0,0	1,9	0,954
Morte (cardíaca) + IM (todas) - %	0,5	3,0	0,085	0,5	3,5	0,039
ARC definitivo/provável trombose de <i>stent</i> - %	0,0	1,2	0,976	0,0	1,1	0,965
0 a 30 dias	0,0	0,7	0,980	0,0	0,9	0,969
31 a 365 dias	0,0	0,5	0,977	0,0	0,2	0,968
RLA - %	3,8	4,9	0,362	3,8	2,5	0,473
RVA (não-LA) - %	0,9	0,7	0,930	0,9	0,3	0,535
RLA - %	4,7	5,5	0,489	4,7	2,7	0,282
FVA - %	5,2	7,7	0,178	5,2	5,6	0,563

AL - região da América Latina; EU - região da Europa; PA - região do Pacífico Asiático; MACE - evento cardíaco adverso maior; IM - infarto do miocárdio; ARC - Consórcio de Pesquisa Acadêmica (Academic Research Consortium); RLA - revascularização de lesão alvo; RVA - revascularização de vaso alvo; LA - lesão alvo; FVA - falha no vaso alvo. *valores de p foram calculados através de regressão logística ajustada para escores de propensão, os quais foram calculados usando as seguintes variáveis basais: idade, sexo, IM prévio, angioplastia transluminal percutânea prévia, cirurgia de revascularização prévia, diabetes, infarto agudo do miocárdio (< 72 horas), hipertensão, hipercolesterolemia, tabagismo, artéria descendente anterior esquerda (vs artéria descendente anterior não-esquerda), classe B2/C (vs Classe A/B1), comprimento da lesão ≥ 27 mm (se qualquer lesão fosse ≥ 27 mm, vs < 27 mm), diâmetro do vaso de referência > 3,5 mm (se qualquer lesão fosse > 3,5 mm, vs $\leq 3,5$ mm).

Tabela 4 – Desfechos do Registro E-Five por região na coorte de 2 anos

	AL n = 187	EU n = 1.613	Valor de p* AL vs EU	AL n = 187	PA n = 316	Valor de p* AL vs PA
MACE - %	6,3	9,5	0,124	6,3	4,5	0,503
Morte - %						
Todos	0,6	3,3	0,076	0,6	2,3	0,145
Cardíaca	0,6	1,6	0,365	0,6	1,6	0,242
IM (todos) - %	0,6	1,7	0,228	0,6	1,0	0,785
Morte (cardíaca) + IM (todos) - %	1,1	3,1	0,168	1,1	2,3	0,329
ARC definitivo/provável trombose de <i>stent</i> - %	0,0	0,9	0,972	0,0	0,3	0,947
0 a 30 dias	0,0	0,6	0,965	0,0	0,3	0,947
31 a 365 dias	0,0	0,2	0,967	0,0	0,0	N/A
366 a 730 dias	0,0	0,1	0,975	0,0	0,0	N/A
RLA - %	5,1	5,7	0,545	5,1	1,9	0,150
RVA (não-LA) - %	1,7	1,1	0,848	1,7	0,0	0,945
RVA - %	6,8	6,6	0,795	6,8	1,9	0,052
FVA - %	8,0	8,7	0,581	8,0	3,9	0,143

AL - região da América Latina; EU - região da Europa; PA - região do Pacífico Asiático; MACE - evento cardíaco adverso maior; IM - infarto do miocárdio; ARC - Consórcio de Pesquisa Acadêmica (Academic Research Consortium); RLA - revascularização de lesão alvo; RVA - revascularização de vaso alvo; LA - lesão alvo; FVA - falha no vaso alvo. *valores de p foram calculados usando regressão logística ajustada para escores de propensão, que foram calculados utilizando as seguintes variáveis basais: idade, sexo, IM anterior, angioplastia coronária transluminal percutânea anterior, cirurgia de revascularização do miocárdio anterior, diabetes, IAM (< 72 horas), hipertensão, hipercolesterolemia, tabagismo, artéria descendente anterior esquerda (vs artéria descendente anterior não-esquerda), classe B2/C (vs A/B1), comprimento de lesão ≥ 27 mm (se qualquer lesão for ≥ 27 mm, vs < 27 mm), diâmetro do vaso de referência > 3,5 mm (se qualquer lesão for > 3,5 mm, vs $\leq 3,5$ mm).

e definidos pelo ARC. Como relatado anteriormente⁴, a ocorrência de trombose de *stent* provável e definitiva definidas pelo ARC foram mais comuns precocemente (0 a 30 dias) do que tardiamente (31 a 365 dias). O mesmo foi observado em relação ao subgrupo de pacientes acompanhado por 2 anos para todas as regiões, com taxas extremamente baixas de trombose de *stent* provável e definitiva definidas pelo ARC sendo relatadas. A interrupção precoce da DAPT pode estar relacionada ao aumento do risco de trombose de *stent*⁷ e a duração ideal da DAPT que é segura e efetiva na redução de trombose tardia de *stent* permanece uma questão importante a ser respondida^{8,9}. A despeito das baixas taxas de uso prolongado de DAPT na região AL, as taxas de trombose de *stent* não foram significativamente diferentes daquelas relatadas nas outras duas regiões. Os pacientes da região AL apresentavam lesões mais curtas e menos complexas, o que pode diminuir o risco de trombose de *stent*⁷. Ainda não está claro como esses múltiplos fatores (interrupção precoce da DAPT, lesões menos complexas e maior número de comorbidades) podem ter interagido e influenciado o risco de trombose de *stent*. Esse achado precisa ser investigado em estudos futuros.

É interessante notar que estudos clínicos prospectivos em andamento estão avaliando a duração ideal da DAPT. Um desses estudos é o estudo OPTIMIZE para ZES, que randomizou 3.120 pacientes para 3 meses versus 12 meses de DAPT e relatará seus desfechos de 1 ano em relação à morte, IM, derrame, sangramento maior e trombose de *stent* definida pelo ARC⁹.

Em contraste com esses achados, outras análises de variação internacional tem mostrado diferenças nos desfechos

clínicos por região geográfica. No estudo *Platelet IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integilin Therapy* (PURSUIT), a inclusão na AL era um preditor independente de mortalidade em 30 dias (*odds ratio* (OR): 2,42, IC95%: 1,60-3,67) e 6 meses (OR: 2,5, IC95%: 1,8-3,4)¹⁰. Esse achado foi observado mesmo após o ajuste para diferenças no risco basal, sugerindo que as diferenças em desfecho podem ter sido causadas por padrões mais conservadores de prática clínica (por ex., menor uso de terapias baseadas em evidência para infarto agudo do miocárdio, menor e mais tardio uso de procedimentos de revascularização e menor uso de manejo invasivo, tal como angiografia).

Outros estudos de SCA também relataram uma mortalidade significativamente mais alta entre pacientes incluídos em centros da região AL. Nesses estudos, a mortalidade variou de 10,4% a 12,4% na região AL, comparada com 5,7% a 7,8% nos EUA e Europa¹. Uma das hipóteses consideradas é que as baixas taxas de angiografia coronariana e revascularização possam explicar essas diferenças observadas no desfecho clínico¹.

É digno de nota, entretanto, que Cardoso e cols.¹¹ avaliaram o uso de *stents* farmacológicos no Brasil de 2000 a 2005 e observaram um aumento progressivo no uso (de 0,14% para 14%) e, após 2001, um aumento nas taxas de sucesso (de 96,58% para 99,56%) e uma diminuição nas taxas de mortalidade hospitalar (1,59% para 0,21%).

Nossos achados do Registro E-Five de que o uso de DAPT foi mais baixo na região AL são consistentes com outros relatos. No estudo PURSUIT, pacientes na região AL apresentavam uma probabilidade significativamente menor de receber ticlopidina, heparina, inibidores de enzima

conversora de angiotensina, beta-bloqueadores orais, agentes hipolipemiantes, e nitratos orais durante a estadia hospitalar. Eles também recebiam menos prescrições de medicamentos após alta hospitalar baseados em evidência, incluindo agentes antiplaquetários, beta-bloqueadores, agentes hipolipemiantes e nitratos orais¹⁰.

Não está claro porque nenhuma diferença em desfechos clínicos foi observada no grupo AL no Registro E-Five. É possível que haja menos oportunidade para variação na prática em ICP e implantação de *stent*, quando comparada com o manejo da SCA, onde diferenças foram observadas. É também admissível que os centros da região AL que participaram do E-Five tivessem mais experiência clínica do que os locais participantes dos estudos de SCA, de forma que as variações na prática que pudessem ter influenciado o desfecho foram mínimas. Finalmente, os pacientes incluídos no E-Five podem ter apresentado menor risco de eventos do que pacientes nos estudos de SCA, diminuindo a probabilidade que uma diferença em eventos clínicos possa ter sido observada.

Limitações

Deve ser observado que o desenho ou poder original desse estudo não são adequados para a avaliação de subgrupos regionais. As regiões AL e PA juntas tem menos pacientes do que a região EU e podem não ser representativas de todos os pacientes que se apresentaram para implantação de *stent* eluidor de fármaco nessas regiões. Em nossa análise, embora tenhamos ajustado para diferenças basais nos testes de comparação de desfecho entre regiões, outros fatores relativos a pacientes que não foram considerados podem ter afetado os desfechos, independentemente da região geográfica. A coorte de pacientes de 2 anos é um subgrupo da população geral do E-Five; assim, comparações formais de características basais de pacientes e lesões para os dois grupos não são apropriadas, embora seja importante, de qualquer forma, mostrar as similaridades gerais dos grupos de pacientes em 1 e 2 anos. Finalmente, considerando que o seguimento pode ser feito através de contato telefônico, informações extensas sobre terapias médicas e intervenções específicas para cada região não estavam disponíveis.

Conclusão

Resultados regionais do Registro E-Five sugerem que, a despeito da diferenças em características de pacientes e lesões

e uso de DAPT entre regiões geográficas distintas, os desfechos, incluindo taxas de MACE, morte cardíaca, IM e trombose de *stent* provável e definitiva definida pelo ARC, são similares. Embora o uso de DAPT em regiões AL tenha sido menor do que 50% do uso nas outras regiões, isso não resultou em aumento das taxas de MACE ou trombose tardia de *stent*. Os outros desfechos cardíacos e de lesões em 1 ano e 2 anos foram comparáveis entre as regiões da AL e regiões da EU e PA.

Esses dados sugerem que diferenças consideráveis na complexidade da lesão e condições de comorbidade em regiões demográficas diversas não são traduzidas em diferenças nos desfechos após a ICP. Pode ser que os riscos de interrupção prematura da DAPT sejam parcialmente mitigados através da anatomia de lesões mais simples. Esses resultados fornecem evidências da segurança e efetividade do Endeavor ZES em pacientes reais, a despeito de diferenças potenciais em termos de pacientes, lesões e práticas entre as grandes regiões demográficas.

Potencial Conflito de Interesses

Chaim Lotam contribuiu como consultor para Angio Score Ltd. e Medtronic CardioVascular. Ian T. Meredith contribuiu como conselheiro para Boston Scientific e Medtronic CardioVascular. Fausto Feres recebeu honorários por palestras da Medtronic CardioVascular, Terumo e Sanofi-Aventis. A. Frutos García recebeu apoio financeiro da Abbott Vascular, Medtronic CardioVascular e Boston Scientific. Martin T. Rothman contribuiu como consultor da Abbott Vascular, Cordis Corporation, JenaValve Technology GmbH, Lombard Medical Technologies PLC, Medtronic CardioVascular e Volcano Corporation. Recebeu bolsa de pesquisa da Abbott Vascular, Boston Scientific, CardioBridge GmbH, Cordis Corporation e Medtronic CardioVascular e desde que esse artigo foi escrito, tornou-se Vice-Presidente do Medical Affairs, Coronary and Peripheral Division, Medtronic CardioVascular.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pela Medtronic Bakken Research Center, Medtronic CardioVascular, Maastricht e The Netherlands.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

- O'Shea JC, Califf RM. International differences in cardiovascular clinical trials. *Am Heart J*. 2001;141(5):866-74.
- Chang WC, Midodzi WK, Westerhout CM, Boersma E, Cooper J, Barnathan ES, et al. Are international differences in the outcomes of acute coronary syndromes apparent or real? A multilevel analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2005;59(5):427-33.
- Austin D, Oldroyd KG, Holmes DR Jr, Rihal CS, Galbraith PD, Ghali WA, et al. Drug-eluting stents: a study of international practice. *Am Heart J*. 2009;158(4):576-84.
- Lotam C, Meredith IT, Mauri L, Liu M, Rothman MT, for the E-Five Investigators. Safety and effectiveness of the Endeavor zotarolimus-eluting stent in real-world clinical practice: 12-month data from the E-Five registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(12):1227-35.

- Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al; for the Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344-51.
- Burke SE, Kuntz RE, Schwartz LB. Zotarolimus (ABT-578) eluting stents. *Adv Drug Deliv Rev*. 2006;58(3):437-46.
- Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293(17):2126-30.
- Waksman R, Buch AN, Torguson R, Xue Z, Smith K, Javai A, et al; for the REWARDS Registry. Long-term clinical outcomes and thrombosis rates of sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in an unselected population with coronary artery disease (REWARDS registry). *Am J Cardiol*. 2007;100(1):45-51.
- Kandzari DE, Angiolillo DJ, Price MJ, Teirstein PS. Identifying the "optimal" duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent revascularization. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(12):1279-85.
- Cohen MG, Pacchiana CM, Corbalán R, Perez JE, Ponte CI, Oropeza ES, et al. Variation in patient management and outcomes for acute coronary syndromes in Latin America and North America: results from the Platelet IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) trial. *Am Heart J*. 2001;141(3):391-401.
- Cardoso CO, de Quadros AS, Mattos LA, Gottschall CA, Sarmento-Leite RE, Marin-Neto JA. Use of drug-eluting stents in Brazil: the CENIC (National Registry of Cardiovascular Interventions) Registry. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(6):356-61.

Apêndice

Investigadores e instituições do Registro E-Five

Austrália: S. Worthley, Royal Adelaide, Adelaide / D. Muller, St. Vincent's Sydney, Sydney / D. Walters, The Prince Charles Hospital, Brisbane;

Áustria: O. Luha, Universitätsklinik Graz, Graz / D. Glogar, AKH Wien, Vienna / M. Pichler, Salzburger Landeskliniken, Salzburg / O. Pachinger, Landeskrankenhaus Innsbruck-Universitätskliniken, Innsbruck / G. Zenker, Allg. öffentl. Landeskrankenhaus Bruck a.d. Mur, Bruck an der Mur / G. Gaul, Hanusch-Krankenhaus, Vienna / F. Leisch, AKH Linz, Linz;

Bélgica: P. Decroly, RHMS Baudour, Baudour / N. Debbas, UCL Saint-Luc, Bruxelles / M. Vrolix, Ziekenhuis Oost-Limburg (St. Jan), Genk;

Brasil: F. Feres, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo / P.S. Oliveira, Instituto Nacional de Cardiologia de Laranjeiras, Rio de Janeiro / C.R. Costantini, Hospital Cardiológico Costantini, Curitiba, PR;

Chile: A. Martínez, Pontificada Universidad Católica de Chile, Santiago;

China: R. Gao, Beijing Fuwai Hospital, Beijing / S. Lu, Beijing Anzhen Hospital, Beijing / Y. Han, The General Hospital of Shenyang Military Command, Shenyang / J. Ge, Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai / L. Wang, Beijing Chaoyang Hospital, Beijing / T. Jiang, Affiliated Hospital of Armed Police Forces Medical University, Tianjin / Y. Sun, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang;

República Tcheca: J. Kovac, Regional Hospital Karlovy Vary, Karlovy Vary / P. Kala, University Hospital Brno, Brno / Z. Coufal, Bata District Hospital Zlin, Zlin / L. Groch, St. Anna University Hospital, Brno;

Egito: H. Ragy, Hayat Hospital, Cairo;

Estônia: T. Hermlin, Tartu University Hospital, Tartu / S. Margus, East Tallinn Central Hospital, Tallinn;

Finlândia: A. Ylitalo, Satakunnan keskussairaala, Pori;

Alemanha: J. Brachmann, Klinikum Coburg, Coburg / R. Zahn, Klinikum Nuernberg, Nürnberg / C. Hehrlein, Universitätsklinik Freiburg, Freiburg / C. Tiefenbacher, Universitätsklinik Heidelberg, Heidelberg / J. Haase, Rotes

Kreuz, Frankfurt / C. Butter, Evangelisch-Freikirchliches Herzzentrum Bernau, Bernau / R. Birkemeyer, Medizinische Klinik Villingen Schweningen, Villingen Schweningen / A. Elsässer, Kerckhoff-Klinik GmbH, Bad Nauheim / C. Nienaber, University of Rostock, Rostock / H. Heuer, Johanneshospital Dortmund, Dortmund / P. Schuster, St. Marienhospital, Siegen / B. Hennen, Stadtkrankenhaus Pirmasens, Pirmasens / K.F. Appel, Ambulantes Herzzentrum Kassel, Kassel / J. Kreuzer, St. Vincenz Krankenhaus, Limburg / P. Schwimbeck, Klinikum Leverkusen, Leverkusen / T. Münzel, Johannes Gutenberg Universität Mainz, Mainz / W. Motz, Klinikgruppe Dr. Guth - Klinikum Karlsburg, Karlsburg / T. Heitzer, Universitätskrankenhaus Eppendorf, Hamburg / F. Hartmann, Universitätsklinikum Lübeck, Lübeck / M. Wiemer, Herz- und Diabeteszentrum Bad Oeynhausen, Bad Oeynhausen / P. Sick, Krankenhaus der barmherzigen Brüder Regensburg, Regensburg / E. Freiherr von Hodenberg, Herzzentrum Lahr/Baden, Lahr / B. Strauer, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf / H. Sievert, St. Katharinen-Krankenhaus, Frankfurt;

Grécia: D. Sionis, 1st IKA, Athens / C. Stefanadis, Hippokratio, Athens / D. Alexopoulos, University Hospital of Patra, Patra / S. Hatzimiltiades, Ahepa University Hospital, Thessaloniki / D. Cokkinos, Onassis Cardiac Surgery Center, Athens / L. Karagounis, Interbalcan Medical Center, Thessaloniki / D. Katritsis, Euroclinic, Athens;

Hong Kong: Kam-Tim Chan, Queen Elizabeth Hospital, Hong Kong / Shu-Kin Li, Pamela Youde Nethersole Eastern Hospital, Hong Kong / Wai-Luen, Stephen Lee, Queen Mary Hospital, Hong Kong / Chee Wo Wu, Princess Margaret Hospital, Hong Kong / Sum-Kin Leung, Kwong Wah Hospital, Hong Kong;

Hungria: G. Fontos, Gottsegen National Health Institute, Budapest / D. Apró, Balatonfüredi Állami Szivkórház, Balatonfüred;

Índia: P. Chandra / Max Devika Devi Heart & Vascular Institute, New Delhi / N. Sinha, SGPGI Lucknow, Lucknow / P. Rath, Apollo Hospital Jubilee Hills Hyderabad, Hyderabad / B. Goyal, Bombay Hospital & Medical Research Center, Bombay / K. Parikh, The Heart Clinic, Ahmedabad / S. Hiremath, Ruby Hall Clinic, Pune / T. Patel, Sterling Hospital, Ahmedabad;

Irlanda: G. Manoharan, Royal Victoria Hospital, Belfast;

Israel: C. Lotan, Hadassah Medical Center, Jerusalem / Y. Rozenman, Wolfson Medical Center, Holon / V. Guetta, Sheba Medical Center, Tel Hashomer / R. Krakover, Asaf Harofe M.C., Zorifin / B. Lewis, Carmel M.C., Haifa / R. Kornowski, Rabin Medical Center, Belinson Campus, Petach Tikva / Y. Almagor, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem / S. Banai, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv / E. Nikolsky, Rambam Medical Center, Haifa / Y. Turgeman, Emek Medical Center, Afula;

Itália: L. Palscia, Civile Dello Spirito Santo Hospital, Pescara / R. Violini, S. Camillo - Forlanini Hospital, Roma / L. Bolognese, New S. Donato Hospital, Arezzo / A. Manari, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia / P. Presbitero, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano / A. Colombo, San Raffaele Hospital, Milano / G. Bernardi, S. Maria Della Misericordia Hospital, Udine / C. Tamburino, A.O. Vittorio Emanuele Ferrarotto S. Bambino, Catania / C. Indolfi, Azienda Ospedaliera Mater Domini, Catanzaro / S. De Servi, Ospedale Civile, Legnano / F. Piscione, Università Degli Studi Federico II, Napoli / B. Tuccillo, Ospedale S. Maria di Loreto Mare, Napoli / R. Piva, A.O. Ospedali Riuniti Umberti I - Lancisi - Salesi, Torrette di Ancona / P. Rubino, Casa Di Cura Montevegine, Mercogliano / A. Bartorelli, Centro Cardiologico Monzino, Milano / R. Mongiardo, A.O. Policlinico Gemelli, Roma / C. Briguori, Casa di Cura Mediterranea, Napoli;

Coréia: Seung-Jung Park, Asan Medical Center, Seoul;

Letônia: A. Erglis, P.Stradins University Hospital, Riga / A. Kalnins, Clinical Hospital Gailezers, Riga;

Malásia: R. Zambahari, National Heart Institute (IJN), Kuala Lumpur / Kui Hian Sim, Sarawak General Hospital, Kuching, Sarawak / O. Maskon, Hospital Universiti Kebangsaan Malaysia, Kuala Lumpur / O. Ismail, Penang General Hospital, Pulau Pinang / Wan Azman Wan Ahmad, University Malaya Medical Centre, Kuala Lumpur / Mohd Aminuddin Mohd Sani, Kedah Medical Center, Alor Setar;

México: E. Ban Hayashi, Instituto Nacional de Cardiologia, Mexico, DF;

Países Baixos: P. Den Heijer, Amphia Hospital, Breda / R.W.M. Hautvast, MCAalkmaar, Alkmaar / C. Schotborgh, Hagaziekenhuis - Leyenburg, Den Haag / R. de Winter, AMC, Amsterdam / J. Louwerenburg, Medisch Spectrum Twente, Enschede / J. Bronzwaer, VUMC, Amsterdam;

Nova Zelândia: G. Devlin, Waikato Hospital, Hamilton / M. Simmonds, Wellington Hospital, Wellington / W. Jaffe, Ascot Hospital, Auckland / M. Abernethy, Wakefield Hospital, Wellington / G. Wilkins, Mercy Heart Centre Dunedin, Dunedin;

Noruega: S. Rotevatn, Haukeland Universitetssykehus, Bergen / D. Nilsen, Stavanger Universitetssykehus, Stavanger / J. Mannsverk, Universitetssykehuset i Nord Norge, Tromsø;

Polônia: M. Lesiak, University Hospital No 1, Poznan / J. Rzezniczak, Szpital Miejski i. Strusia, Poznan / J. Hiczkiewicz, Wielospecjalistyczny Szpital SPZOZ w Nowej Soli, Nowa Sol;

Portugal: M.S. Almeida, Hospital Santa Cruz, Carnaxide / J.L. Palos, Unidade de Intervenção Cardiovascular, Alvor / H. Carvalho, SMIC - Serviço Medico de Imagem Computorizada,

SA, Porto / R. Ferreira, Hospital de Santa Marta, Lisboa / M. Adão, Hospital Pulido Valente, Lisbon;

Romênia: R. Capalneau, Institutul Inimii Cluj, Cluj Napoca;

Sérvia: M. Ostojic, Clinical Center of Serbia, Belgrade;

Singapura: S. T. Lim, National Heart Center, Singapore; Eslováquia: M. Studencan, VUSCH a.s., Košice;

Espanha: A. Merchán Herrera, Hospital Infanta Cristina, Badajoz / F. Goicolea, Hospital Puerta de Hierro, Madrid / M. Sabate Tenas, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona / E. García Fernández, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid / J. Moreu Burgos, Hospital Virgen de la Salud, Toledo / A. Bethencourt Gonzalez, Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca / F. Fernández - Vázquez, Hospital de León, León / J. Diaz Fernández, Hosp. Juan Ramón Jiménez, Huelva / A. Sanchez Gonzalez, Hosp. Virgen del Rocio, Sevilla / M. Valdés Chávarri, Hosp. Virgen de la Arrixaca, Murcia / J.M. Ruiz Nodar, Hosp. General de Alicante, Alicante / A.R. Cequier Fillat, Hospital Bellvitge, Barcelona / L. Martínez Elbal, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid / J.M. Hernández García, Hosp. Universitario Virgen de la Victoria Málaga, Málaga / I. Santos Rodríguez, Hosp. Universitario Salamanca, Salamanca / J.M. Duran Hernández, Hospital General Yagüe, Burgos / A. Frutos García, Hospital de San Juan de Alicante, Alicante / A. Rincón de Arellano Castellví, Universitario Dr. Peset, Valencia / J. Fernández Portales, Fernández Portales, Cáceres / F. Picó Aracil, Hospital Sta. María de Rosell, Cartagena / F. Jiménez Cabrera, Hospital Universitario Insular Gran Canaria, Las Palmas / H. Pérez Hernández, Hosp. Univ. Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife / F. Bosa Ojeda, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife / L.M. Teruel Gila, Hospital General de Cataluña, Barcelona / J. Balaguer Recena, Hospital General Universitario de Guadalajara, Guadalajara / J.A. Ferrer, Ccv. Sant Jordi, Barcelona / A. Serra Peñaranda, Hospital del Mar, Barcelona / V. Fernández Vallejo, Hosp. General Ciudad Real, Ciudad Real / R. Ruiz Salmeron, Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla / J.R. Rumoroso Cuevas, Galdacano, Bilbao / A. Iñiguez Romo, Hosp. Mexoeiro, Vigo Pontevedra;

Suíça: F.R. Eberli, University Hospital Zürich, Zürich;

Tailândia: W. Buddhari, King Chualongkorn Memorial Hospital, Bangkok / D. Tresukosol, Siriraj Hospital, Bangkok;

Turquia: O. Sancaktar, Medical Park Hospital, Istanbul / M. Akin, Ege Saglik Hastanesi, Izmir;

Reino Unido: N. West, Cheltenham General Hospital, Cheltenham / P. Ludman, Queen Elizabeth Hospital, Birmingham / M. Rothman, London Chest Hospital, London / M. de Belder, James Cook University Hospital, Middlesbrough / R.A. Henderson, Nottingham City Hospital, Nottingham / J.P. Greenwood, Leeds General Infirmary, Leeds / G. Haywood, Derriford Hospital, Plymouth / S. Brecker, St. Georges Hospital, London / D. Dymond, St. Bartholomew's, London / P. Glennon, Walsgrave Hospital, Coventry, West Midlands;

Uruguai: A. Firszt, Instituto Nacional de Cirugia Cardiaca, Montevideo.