

EVOLUÇÃO DOS STENTS FARMACOLÓGICOS

EVOLUTION OF PHARMACOLOGICAL STENTS

Fabiula Buzatto **MANTOVAN**¹, Fábio Vasconcellos **REBELLO**¹, Marcus Roberto **ANDREUCCI**², Paulo Roberto Barbosa **ÉVORA**³, Mário dos Anjos **NETO FILHO**^{4*}

1. Acadêmico(a) do curso de graduação em Medicina da Faculdade Ingá; 2. Médico, Especialista em Cardiologia pela UFJF, Professor de Cardiologia do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade Ingá; 3. Médico, Professor Livre-Docente em Cirurgia Torácica e Cardiovascular do Departamento de Cirurgia, Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – FMRP-USP; 4. Prof. Dr. Adjunto da Disciplina de Farmacologia da Faculdade Ingá.

* Rodovia PR-317, 6114, Maringá, Paraná, Brasil. CEP 87035-510. marioneto@unigna.br

Recebido em 27/04/2013. Aceito para publicação em 25/06/2013

RESUMO

Os *stents* farmacológicos são dispositivos liberadores de fármacos, com relevantes níveis de eficácia na recuperação de doenças coronarianas, em relação às demais técnicas hoje utilizadas. Contudo, o risco de reestenose e a não biodegradabilidade dos *stents* farmacológicos ainda representam grandes desafios a ser vencidos pelas ciências médicas contemporâneas. O presente estudo tem por objetivo reunir informações disponíveis na literatura especializada sobre o efeito farmacológico de drogas liberadas a partir de *stents* vasculares de modo a evidenciar o potencial terapêutico deste dispositivo sobre as doenças coronarianas.

PALAVRAS-CHAVE: *stents* farmacológicos, intervenção coronária percutânea, reestenose coronariana.

ABSTRACT

Drug-eluting stents are devices that release drugs, with significant levels of efficiency in the recovery of coronary heart disease when compared with other techniques used today. However, the risk of restenosis and non-biodegradability of drug-eluting stents represent major challenges to be overcome by contemporary medical science. The present study aims to gather information available in the literature about the pharmacological effect of drugs released from vascular stents in order to demonstrate the therapeutic potential of this device for coronary heart disease.

KEYWORDS: eluting stents, percutaneous coronary intervention, coronary restenosis.

1. INTRODUÇÃO

Em 1964, Dotter & Judkins¹, descreveram pela primeira vez um procedimento de angioplastia com o uso de cateter de dilatação na circulação periférica, anteveendo sua aplicabilidade na circulação coronária¹. Entretanto, havia um obstáculo a ser superado: a reestenose vascular. Assim, para combater o alto índice de reestenose que se seguia à angioplastia, Dotter (1969)² propôs

então, o implante de uma prótese endovascular que promovesse sustentação da parede do vaso após a intervenção. Como há mais de um século o dentista Charles Stent havia idealizado um material dentário para moldagem, que posteriormente fora utilizado como suporte para tecidos vivos em cicatrização³, Dotter denominou sua prótese endovascular de “*Stent*”, por semelhança àquela idealizada por Charles Stent².

Apesar do entusiasmo de Dotter, a técnica de dilatação transluminal percutânea de obstruções vasculares não obteve repercussão nos Estados Unidos, tendo sido empregada e modificada em vários centros europeus. Andreas Grüntzig, na Suíça, desenvolveu um cateter de dilatação com dupla luz e um balão inelástico, usando-os com sucesso em artérias femorais e poplíteas, o que motivou o seu uso para artérias coronárias, em 1977⁴, impulsionando a cardiologia invasiva diagnóstica para a era do intervencionismo. Desde então, tem se observado rápido crescimento tecnológico e constante aperfeiçoamento da técnica de Angioplastia Transluminal Coronariana (ATC). Contudo, todos estes esforços não foram suficientes para fazer a ATC superar seu limitante maior: a oclusão aguda e a reestenose^{5,6}.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2010)⁷, as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no mundo, além de contribuir significativamente com altas taxas de morbidade e elevados custos governamentais com saúde, nos dias de hoje⁸.

Apesar de suas limitações, é preciso considerar que os *stents* coronarianos promoveram o maior avanço da cardiologia intervencionista desde a criação da angioplastia coronariana por Andreas Grüntzig em 1979⁴, uma vez que propiciaram uma diminuição significativa de reestenose quando comparados com qualquer outra técnica de intervenção coronariana percutânea^{9,10}.

Assim, dada a importância dos *stents* coronarianos, o

presente estudo tem por objetivo reunir informações sobre o efeito farmacológico de drogas liberadas a partir de *stents* vasculares e de evidenciar o potencial terapêutico deste dispositivo sobre as doenças coronarianas.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para o desenvolvimento desta revisão integrativa optamos pela proposta de Ganong (1987)¹¹, obedecendo-se às seguintes etapas: 1) identificação da questão norteadora, seguida pela busca dos descritores ou palavras-chaves; 2) determinação dos critérios de inclusão ou exclusão da pesquisa em bases de dados online; 3) categorização dos estudos, resumizando e organizando as informações relevantes; 4) avaliação dos estudos pela análise crítica dos dados extraídos; 5) discussão e interpretação dos resultados examinados, contextualizando o conhecimento teórico e avaliando quanto sua aplicabilidade; 6) apresentação da revisão integrativa e síntese do conhecimento de cada artigo revisado de maneira sucinta e sistematizada.

No presente estudo a questão norteadora da revisão integrativa foi: qual o potencial farmaco-terapêutico dos *stents* vasculares liberadores de drogas sobre as doenças coronarianas?

Foram consultadas as bases de dados LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), a biblioteca SciELO (*Scientific Electronic Library on Line*) e PubMed (*National Center for Biotechnology Information - NCBI, U.S. National Library of Medicine*), incluindo-se os estudos que abordaram a temática dos *stents* liberadores de drogas, publicados desde 1964 até 2013, independente do idiomas de publicação. Foram utilizados os seguintes descritores controlados para a busca e também utilizados como palavras-chave: *stents* farmacológicos (*drug-eluting stents*), Intervenção Coronária Percutânea (*Percutaneous Coronary Intervention*), reestenose coronariana (*coronary restenosis*).

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Reestenose, proliferação celular e drogas antiproliferativas nos *stents*

A reestenose foi uma importante limitação do implante de *stents* durante muitos anos, pois caracteriza-se pela reobstrução de uma artéria após um procedimento de Angioplastia Transluminal Percutânea Coronariana (ATPC), geralmente resultando de um dos dois mecanismos a seguir: 1- remodelamento desfavorável e recuo elástico: reobstrução mecânica causada pela constrição da adventícia e do encolhimento do lúmen do vaso; 2- hiperplasia neointimal, devido a proliferação das células

musculares lisas e da matriz em resposta à lesão causada pelos balões, *stents* ou dispositivos de aterectomia. A reestenose ocorre em 10 a 50% dos pacientes de ATPC, geralmente nos primeiros seis meses após o procedimento¹².

Neste contexto, a experiência pioneira de Sousa *et al.* (2001; 2007)^{5,6} com o *stent* revestido com sirolimus foi um marco para Cardiologia, ao demonstrar que a reestenose poderia ser significativamente diminuída e que a aplicação de drogas na superfície do *stent* era possível, viável e segura, permitindo-se vislumbrar a utilização de outras drogas, outros *stents* e outros tipos de polímeros. Com isso, após anos de novas experiências, os *stents* passaram a ser utilizados em uma variada gama de situações clínicas além das intervenções coronarianas de um único vaso^{5,6}, sendo utilizadas também no tratamento de portadores de obstruções em mais de um leito vascular e de lesões de pontes de veia safena¹².

GOLDMAN (2009)¹², descreve o *stents* farmacológico coronariano como sendo um dispositivo (endopróteses) depositado dentro de um cateter-balão desinflado antes de sua inserção no vaso lesado, constituindo-se em um arcabouço metálico, geralmente de aço inoxidável ou nitrinol, contendo drogas antiproliferativas inclusas em um revestimento polimérico. Durante a inflação do balão o *stent* colapsado se expande para manter o lúmen vascular até próximo as suas dimensões pré-lesão.

Desta forma, os *stents* coronarianos farmacológicos propiciam um arcabouço semirrígido dentro do lúmen e reduzem a reestenose, por apresentarem em sua composição um polímero biodegradável composto de ácido polilático, aplicado somente na face abluminal, isto é, a que está em contato com a parede arterial. Este polímero é metabolizado em gás carbônico e água por um período de seis a nove meses após o implante. Um dos fármacos antiproliferativos utilizados é o sirolimus A9, derivado da rapamicina, sendo altamente lipossolúvel.

Os *stents* foram então aprovados como endopróteses para o uso humano em abril 2003. Desde então, cerca de 1,5 milhões delas foram implantadas em todo o mundo, consagrando os *stents* com um dos procedimentos mais utilizados na cardiologia moderna¹³. Assim, em março de 2004, o *stent* com Paclitaxel foi aprovado alcançando grande popularidade graças à sua simplicidade, à necessidade apenas de anestesia local para sua implantação e ao curto período de hospitalização em razão do tempo mínimo de recuperação pós-procedimento^{12,14,15}.

3.2 Mecanismo de ação dos principais fármacos antiproliferativos utilizados em *stents*

- **Rapamicina (sirolimus):** é um diterpeno tricíclico, que inibe a proliferação celular através de sua ligação com os microtúbulos polimerizados, estabilizando-os. O sirolimus é um macrolídeo hidrofóbico que se liga à

imunofilina citosólica, FKBP12; o complexo FKBP12-sirolimus inibe o alvo quinase de mamífero da rapamicina (mTOR), inibindo, assim, a progressão celular. O mTOR forma o complexo mTORC1 com um membro da família da proteína de ligação de FK-506, a FKBP12. Entre outras ações, o complexo mTORC1 fosforila a S6 quinase e também retira o efeito inibitório da 4EBP sobre o fator de iniciação eIF-4E, promovendo, assim, a síntese de proteína e o metabolismo. As ações antitumorais das rapamicinas resultam da sua ligação à FKBP12 e inibição do mTORC1. A rapamicina e seus congêneres exercem efeitos imunossupressores, inibem a progressão do ciclo celular e a angiogênese, promovendo a apoptose¹⁶.

- **Paclitaxel:** é um agente antimicrotúbulo, que promove a agregação dos microtúbulos a partir dos dímeros de tubulina. Estabiliza os microtúbulos prevenindo a despolimerização, resultando na inibição da dinâmica normal de reorganização da rede de microtúbulos essencial para as funções celulares. O paclitaxel também induz a formação anormal ou feixe de microtúbulos durante o ciclo celular e múltiplos ásteres de microtúbulos durante a mitose¹⁶.

Sirolimus e paclitaxel se diferenciam nos seus mecanismos de ação pelas suas distribuições na parede vascular, mas compartilham propriedades químicas comuns por serem moléculas pequenas e hidrofóbicas. A inibição da proliferação celular pelo paclitaxel e pelo sirolimus não apenas afeta a proliferação das células musculares lisas vasculares, como também atenua a formação de uma camada endotelial intacta dentro da artéria em que foi colocado o *stent*^{14,15}. Assim, para evitar o risco aumentado da acumulação de trombina e a reestenose, devido a lesão induzidas pelo *stent* sobre a camada de células endoteliais, fármacos antiplaquetários (aspirina e clopidogrel) são utilizados após o *stent* ser implantado¹³.

Chappel (2007)¹³ sugeriu que, embora o tratamento com clopidogrel associado com a aspirina, por pelo menos 12 meses, tenha sido sugerido como um tratamento preventivo à acumulação de trombina e a reestenose, não havia à época de seu estudo nenhum registro de ensaios randomizados que evidenciasse eficácia desta estratégia por mais de seis meses.

Contudo, posteriormente, Goldman (2009)¹² registrou que a combinação da aspirina com o clopidogrel é mais efetiva do que a aspirina sozinha na prevenção de complicações trombóticas após a colocação de *stent* em artéria coronária. É válido destacar que a aspirina acetila irreversivelmente um resíduo serina (Ser529) próximo, mas não no local catalítico da enzima ciclooxigenase (COX) na prostaglandina G/H sintase. A plaqueta anucleada retém mínima capacidade de gerar nova proteína, e se torna um alvo celular apropriado para ação da aspi-

rina; que bloqueia incompletamente a capacidade da COX-1 plaquetária de gerar tromboxano. Já o clopidogrel é uma tienopiridina que inibe a agregação plaquetária induzida pela adenosina difosfato (ADP) através da ação dos seus metabólitos ativos¹².

3.3 Lesões vasculares passíveis de tratamento com *stents* farmacológicos

Abaixo, reunimos os principais tipos de lesões vasculares tratáveis com *stents* farmacológicos, com seus limitantes potenciais:

- **Lesões longas (>15 mm):** há dados escassos na literatura no que diz respeito ao emprego de *stents* em lesões longas. Nobuyoshi *et al.* (1996)¹⁷ compararam não-randomizadamente a reestenose após *stent* em lesões >15 mm contra lesões <15 mm, obtendo taxas de 32% x 11%. Akira *et al.* (1995)¹⁸ compararam a reestenose após o implante de *stents* em lesões >20 mm, encontrando índices de 24 a 39%, independentes do tipo de *stent*.

Portanto, é possível esperar graus maiores de reestenose quando se trata lesões mais longas com *stents*. O consenso sobre *stents* do *American College of Cardiology* (ACC) conclui que o uso de múltiplos (mais de dois) *stents* para cobrir lesões muito longas ou difusas não pode ser recomendado, pelo maior potencial de trombose subaguda (TSA)¹⁹.

- **Lesões ostiais:** o tratamento de lesões ostiais por ATC tem sucesso imediato relativamente baixo, alta incidência de complicações imediatas e importante taxa de reestenose. Esta última parece estar ligada ao envolvimento da parede aórtica na lesão, o que causa maior retração elástica^{20,21}.

Baseado na falta de estudos mais amplos ou controlados sobre o tema, o consenso sobre *stents* do ACC não traça conclusões definitivas sobre o benefício do *stent* em estenoses ostiais¹⁹.

- **Lesões em bifurcações:** estenoses localizadas em bifurcações importantes respondem por até 5% das lesões tratadas via percutânea. São, entretanto, consideradas desfavoráveis por sofrerem oclusão entre 14 e 34%, recolhimento elástico importante, possibilidade de estreitamento do óstio do ramo lateral por redistribuição longitudinal da placa aterosclerótica.

A principal preocupação na utilização de *stents* neste tipo de lesão refere-se à potencial limitação ao fluxo sanguíneo e ao acesso ao ramo lateral²¹.

- **Lesões calcificadas:** o tratamento percutâneo de lesões moderada a severamente calcificadas permanece um desafio. A maioria das disseções que ocorrem du-

rante ATC têm origem no ponto de calcificação da placa.

A ATC convencional não é o método ideal para o tratamento deste tipo de lesão, além da grande probabilidade de ocorrência de dissecções, são altos os índices de reestenose²²

- **Implante primário no Infarto Agudo do Miocárdio (IAM):** a proposta de se realizar ATC na fase aguda de IAM data de 1983²³. Posteriormente, foi demonstrado que este procedimento, quando disponível, tinha vantagens sobre terapia trombolítica^{24,25}, porém esbarrava na ocorrência de reoclusão na fase hospitalar (5 a 10%) e na reestenose durante a evolução tardia (30 a 50%). Estudos demonstraram que os maiores indicativos de eventos isquêmicos após ATC primária para IAM eram a presença de dissecção e uma estenose residual maior que 30%²⁶.

A vantagem teórica do implante de *stents* fundamenta-se na sua capacidade de fornecer um maior lúmen imediato e conter os planos de dissecção, reduzindo as forças de atrito e a agregação plaquetária²⁷.

- **Oclusões crônicas:** o tratamento de oclusões crônicas responde por 10 a 15% de todas as intervenções percutâneas. A taxa de reestenose com ATC convencional é, contudo, desapontadora, chegando a 68%.

São influências negativas sobre o sucesso primário: segmento de oclusão com mais de 15 mm de extensão, morfologia não gradual da oclusão, presença de calcificação ou circulação colateral em ponte, e duração acima de três meses²⁸.

- **Pontes de safena:** uma característica singular da aterosclerose em enxertos de safena, diferente da que se estabelece sobre vasos nativos, é o fato de suas células espumosas erodirem irregularmente a íntima, dando um aspecto de friabilidade importante²⁹.

- **Reestenose intra-stent:** o tratamento da reestenose intra-stent é empírico, baseado na experiência individual. Há consenso, contudo, para o tratamento clínico em reestenose com obstrução <70% e cirúrgico para pacientes multiarteriais com reestenose recorrente.

Os principais mecanismos envolvidos na dilatação de reestenose intra-stent são a compressão da neointima e sua protrusão através das hastas do stent³⁰.

3.4 Lesões vasculares onde o tratamento com *stents* farmacológicos é contraindicado

Apesar de os *stents* reduzirem a reestenose eles não a eliminam, pois suas hastas que penetram na parede do vaso aumentam a resposta proliferativa intimal à lesão. Com os *stents* farmacológicos, elimina-se o componente mecânico da reestenose, mas, em contrapartida o com-

ponente proliferativo é intensificado. A divisão da célula muscular lisa e a formação da matriz migram através das hastas do stent para reestrear o lúmen vascular¹².

Com o reconhecimento de uma parcela de pacientes em que, alguns meses após ser submetidos à ATC com sucesso, eram observadas recorrências dos sintomas isquêmicos e de estenose no local previamente tratado, introduziu uma nova entidade clínica: a reestenose^{31,32,33}, hoje de ocorrência rara.

Assim, apesar das indicações de uso de *stents* farmacológicos, é oportuno ressaltar suas contraindicações: estenose do tronco da artéria coronária esquerda, de localização ostial, calcificada e não dilatável, com trombo visível na angiografia; Intervenção Coronária Percutânea (ICP) primária; fração de ejeção do ventrículo esquerdo <50%; intolerância a antiplaquetários ou heparina; alergia a contraste e ao aço inoxidável; mulheres em idade fértil, com intenção de engravidar nos primeiros 6 meses após ICP e incapacidade intelectual ou social de compreender a importância do uso da farmacologia antiplaquetária por seis meses, ou impossibilidade de obter estes medicamentos³⁴.

Outros fatores importantes relacionados ao insucesso do procedimento de implante do *stent* relacionam-se com a realização da cirurgia de revascularização em sequência ao cateterismo - 1% dos casos; aumento das taxas de trombose e de IAM³⁵; formação de aneurisma coronário no local do implante^{36,37}.

Para cada paciente, os benefícios da ATPC precisam ser contrapostos com o risco do procedimento. As características do paciente que prenunciam maior risco incluem idade avançada (maior que 75 anos); diabetes; vasos menores, que frequentemente são encontrados em mulheres; IAM prévio; dano significativo da função ventricular esquerda e insuficiência renal¹².

Contudo, complicações decorrentes do procedimento durante e após a ATPC diminuíram bastante com o uso crescente de *stent* intra-coronarianos e agentes antiplaquetários coadjuvantes. Características associadas ao maior risco de reestenose compreendem lesões mais longas, vasos de diâmetros menores, diabetes e doença multivascular. O abandono do tabagismo, controle da pressão arterial, administração do estresse, atividades físicas, perda de peso, mudanças nos hábitos alimentares e controle da glicemia nos pacientes diabéticos também são elementos importantes para a boa aceitação e sucesso da implantação dos *stents*¹².

4. CONCLUSÕES

Os estudos randomizados iniciais que utilizaram *stents* farmacológicos e possibilitaram sua incorporação na prática clínica demonstram redução significativa das taxas de RLA (revascularização de lesão alvo) e RVA (revascularização do vaso alvo), comparativamente aos

stents convencionas^{38,39}.

Ainda que os *stents* não-farmacológicos tenham impulsionado de forma marcante o desenvolvimento da cardiologia intervencionista, melhorando sobremaneira os resultados imediatos e tardios das intervenções apenas com cateter-balão, o uso desses dispositivos em alguns cenários de maior complexidade clínica e anatômica, dentre os quais tratamento de vasos finos, ainda representa um desafio, dada as elevadas taxas de eventos adversos, sobretudo recorrência da lesão-alvo; para tanto se destaca a eficácia dos *stents* farmacológicos e a sua segurança na intervenção percutânea, com resultados mais expressivos em relação ao método anterior⁴⁰.

Recentes estudos demonstram que parece haver ligeira superioridade da angioplastia com o uso de *stents* em relação aos antigos métodos utilizados, na tentativa de reduzir sintomas anginosos e significativa diferença na capacidade de evitar novos procedimentos de revascularização. Parece não haver diferenças no tocante à ocorrência de infarto do miocárdio. Dúvidas persistem nas diferenças de resultados em termos de mortalidade a curtos e em longo prazo, bem como na diferença de risco de acidente vascular cerebral (AVC) e na capacidade dos *stents* farmacológicos eliminarem as diferenças no que toca à necessidade de nova revascularização⁴⁰.

O risco de trombose tardia após o implante de *stents* com a eluição de fármacos tem sido objeto de preocupação crescente, especialmente quando a terapia antiplaquetária é interrompida³⁷. Recentemente, tem sido observada outra complicação com estes *stents*, que é a formação de aneurisma coronário no local de implante, de incidência ainda desconhecida, mas citada com frequência crescente na literatura internacional^{36,37}.

Outro fato importante relacionado aos *stents* farmacológicos foi que alguns registros^{42,43} demonstram resultados desfavoráveis quanto à segurança nessas situações de maior complexidade, com aumento das taxas de trombose e de IAM, principalmente no seguimento clínico muito tardio (superior a um ano), que poderiam estar relacionados às reações de hipersensibilidade na parede arterial causadas pelo polímero durável³⁵.

Em resumo, é imprescindível ressaltar a importância dos *stents* farmacológicos quanto a sua eficácia na recuperação de doenças coronarianas, em relação às demais técnicas hoje utilizadas. Contudo, não se pode esquecer que alguns pontos relevantes precisam de melhorias, como, a reestenose e a não biodegradabilidade dos *stents* farmacológicos, estes um dos grandes desafios da ciência médica moderna, através de notórias pesquisas para que intercorrências indesejáveis, não se tornem obstáculos para sua implantação.

5. FINANCIAMENTO

Agradecemos à UNINGÁ, pelo fomento necessário para o desenvolvimento deste estudo.

REFERÊNCIAS

- [1] Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction - description of a new technic and a preliminary report of its application. *Circulation* 1964; 30: 654-70.
- [2] Dotter CT. Transluminally-placed coil spring end arterial tube grafts. *Invest Radiol* 1969; 4: 329-32.
- [3] Sousa JE, Sousa A. Aspectos históricos. *Rev Bras Cardiol Invas* 1995; 4: 18-19.
- [4] Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis - percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979; 301: 61-8.
- [5] 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 intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; 103:192-5.
- [6] Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents. One-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001; 104: 2007-11.
- [7] World Health Organization. Cardiovascular diseases. 2010; Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>>
- [8] Cardiac Care Network. The Ontario cardiac rehabilitation pilot project: Report and recommendations. 2002.
- [9] Guimarães JI, Sousa JE, Ribeiro E, Mattos LA, Sousa AG, Nunes GL, et al. Diretriz de indicações e utilizações das intervenções percutâneas e stent intracoronariano na prática clínica. *Arq Bras Cardiol* 2003; 80:1-14.
- [10] Rankin JM, Spinelli JJ, Carere RG, Ricci DR, Penn IM, Hilton JD, et al. Improved clinical outcome after widespread use of coronary-artery stenting in Canada. *N Engl J Med* 1999; 341:1957-65.
- [11] Ganong LH. Integrative reviews of nursing research. *Res Nurs Health*, 1987; 10(1):1-11.
- [12] Goldman, Lee. *Cecil Medicina/ Lee Gldman, Dennis. Ausiello, Medicina Interna* [tradução Adriana Pittella Sudre, et al] 23ª edição. Rio Janeiro: Elsevier, 2009.
- [13] Chappell T. *Alternative Medicine*. Volume 12, número 2, 2007.
- [14] Windecker S, Serruys PW, Wandel S, Buszman P, Trznadel S, Linke A, et al. Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularization (LEADERS): a randomized non inferiority trial. *Lancet*. 2008; 372 (9644): 1163-73.
- [15] Garg S, Sarno G, Serruys PW, Vries T, Buszman P, Linke A, et al. The twelve-month outcomes of a biolimus eluting stent with a biodegradable polymer compared with a sirolimus eluting stent with a durable polymer. *Euro Intervent* 2010; 6(2): 233-9.
- [16] Goodman & Gilman. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 12ª edição. Porto Alegre: Editora Art Med. 2012.
- [17] Nobuyoshi M, et al - citados por Ribeiro EE, Silva LA, Petrizzo A, Carneiro R, Batista Fo ML, Yugar M. Stent-micro-AVE. *Rev Bras Cardiol Invas* 1996; 4: 33-8.

- [18] Akira I, Hall P, Maiello L, et al. Coronary stenting of long lesions (greater than 20 mm) - a matched comparison of different stents. *Circulation* 1995; 92(8suppl 1): I-688.
- [19] Pepine CJ, Holmes Jr DR, Block PC, et al. Coronary artery stents: ACC expert consensus document. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 782-94.
- [20] Nunes GL, Feres F, Mattos LA, et al. Impacto dos stents na reestenose coronária. *Ver Bras CardiolInvas* 1996; 4: 48-57.
- [21] Gottschall CAM - Indicações de stents em lesões ostiais coronarianas. *Ver Bras Cardiol Invas* 1997; 5: 18-23.
- [22] Zago AJ, Raudales JC, Staudt FC, et al. Indicação de stents em lesões calcificadas. *Rev Bras Cardiol Invas* 1997; 5: 24-8.
- [23] Hartzler G, Rutherford BD, Mc Conahay DR, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty application for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1983; 106: 965-73.
- [24] Zijlstra F, De Boer MJ, Hoorntje JC, Reiffers S, Reiber JH, Surypranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 680-4.
- [25] Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1994; 328: 673-9.
- [26] Grines CL, Brodie B, Griffin J, et al. Which primary PTCA patients may benefit from new technologies? *Circulation* 1995; 92(8suppl. 1): I-692.
- [27] Costantini CRF, Stadler de Souza Filho N, Lavallo LA, et al. Infarto agudo do miocárdio: implante eletivo de stents como primeira opção terapêutica. *Ver Bras CardiolInvas* 1996; 4: 69-78.
- [28] Araújo JO. Emprego de stent coronário na oclusão total crônica. *RevBrasCardiolInvas* 1996; 4: 48-55.
- [29] Pimentel FO W, Alfaia W, Assis de S, Büchler J, Armelin E, et al. Stent em pontes de safena. *Ver Bras Cardiol Invas* 1996; 4: 56-68.
- [30] Brito Jr FS, Ariê S, Caixeta AM, et al. Abordagem terapêutica da reestenose após implante de stent coronário. *Rev Bras Cardiol Invas* 1997; 5: 37-46.
- [31] Carrozza Jr JP, Kuntz RE, Levine MJ, et al. Angiographic and clinical outcome of intracoronary stenting: immediate and long-term results from a large single-center experience. *J Am CollCardiol* 1992; 20: 328-37.
- [32] Holmes DR, Camrud AR, Jorgenson MA, Edwards WD, Schwartz RS. Coronary restenosis: what have we learned from angiography? *J Am Coll Cardiol* 1991; 17(6 suppl B): 14B-22B.
- [33] Kuntz RE, Baim DS. Defining coronary restenosis. Newer clinical and angiographic paradigms. *Circulation* 1993; 88: 1310-23.
- [34] Lima VC, Mattos LAP, Caramori PRA, Perin MA, Mangione JÁ, Machado BM, Coelho WMC, Bueno RRL. 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. Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista, São Paulo, SP *Arq Bras Cardiol* 2006; 87(4).
- [35] Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(1):193-202.
- [36] Abreu L, Meireles GC, Forte AA, Sumita M, Hayashi J, Solano J. Aneurisma de artéria coronária um ano e cinco meses após implante de stent com eluição de sirolimus. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 85(5):340-2.
- [37] Bavry AA, Chiu JH, Jefferson BK, Karha J, Bhatt DL, Ellis SG, et al. Development of coronary aneurysm after drug-eluting stent implantation. *Ann Intern Med.* 2007; 146(3):230-2.
- [38] Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. RAVEL Study Group. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2002; 346 (2): 1773-80.
- [39] 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. TAXUS II Study Group. *Circulation* 2003; 108(7):788-94.
- [40] Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, Gasparini GL, Anselmi M, Morando G, Turri M, et al. Is bare-metal stenting superior to balloon angioplasty for small vessel coronary artery disease? Evidence from a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2005; 26(9):881-9.
- [41] Guérios EE, Bueno RRL, Andrade PMP, Nercolini DC, Pacheco ALA. Stent uma Revisão da Literatura. Curitiba, PR. *Arq Bras Cardiol* 1998; 71(1): São Paulo.
- [42] Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, NilssonT, Wallentin LS. Study Group. Long term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med.*2007; 356(10):1009-19.
- [43] Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al. Basket-Late Investigators. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may. Limit the benefit of drug-eluting stents: Na observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(12):2584-91.

