

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Saúde do Adulto

**REESTENOSE CLÍNICA DE STENT CORONÁRIO:
SEGUIMENTO APÓS TRATAMENTO COM ANÁLISE
DE DESFECHOS CLÍNICOS**

BÁRBARA CAMPOS ABREU MARINO

Belo Horizonte

2013

BÁRBARA CAMPOS ABREU MARINO

**REESTENOSE CLÍNICA DE STENT CORONÁRIO:
SEGUIMENTO APÓS TRATAMENTO COM ANÁLISE
DE DESFECHOS CLÍNICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de mestre.

Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Orientador: Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro.

Belo Horizonte

Faculdade de Medicina- UFMG

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Clélio Campolina Diniz

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Ricardo Santiago Gomez

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Francisco José Penna

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Prof. Ricardo de Menezes Macedo

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari (coordenadora)

Profa. Valéria Maria Azeredo Passos (subcoordenadora)

Prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade

Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Prof. Francisco Eduardo Costa Cardoso

Prof. Nilton Alves de Rezende

Andréa de Lima Bastos (representante discente titular)

Fernanda Maria Farage Osório (representante discente suplente)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus.

Ao Dr. Roberto Marino, meu pai e meu chefe, pelas ideias, conversas, incentivo, críticas e inspiração. A minha mãe, Marília por me introduzir na área acadêmica e me inspirar sempre. Exemplos a serem seguidos profissionalmente e na vida pessoal. Obrigada por estarem sempre presentes me apoiando em todos os momentos

Ao meu irmão Beto pela amizade e companheirismo.

Ao meu namorado Guilherme pela presença amorosa, compreensão, apoio e por sua paciência nas horas de ausência.

Ao Dr. Walter Rabelo e Dr. Marcos Marino pelo apoio e incentivo, e acesso ao material de seu banco de dados.

Ao Serviço de Cardiologia do Hospital Madre Teresa, especialmente aos amigos José Fernando, Serginho e Susana pelo apoio e compreensão durante esse período.

Ao Serviço de Hemodinâmica do Hospital Madre Teresa, especialmente ao Guilherme, pela ajuda nas revisões angiográficas.

Ao meu orientador professor Antônio Ribeiro pela receptividade, apoio e parceria na execução das ideias; e pelas aulas de estatística. Obrigada por ter consolidado o meu interesse pela pesquisa nesse período de convivência, que espero ter apenas começado.

Aos pacientes pela receptividade nas entrevistas e pelo aprendizado a cada visita, a cada olhar, a cada contato.

Aos meus amigos (as) por estarem sempre presentes e pela convivência nos momentos de alegria e tristeza tornando tudo mais fácil.

EPÍGRAFE

“De tudo ficaram três coisas:

A certeza de que estamos sempre começando,

A certeza de que é preciso continuar,

A certeza de que seremos interrompidos antes de acabar.

Fazer da interrupção um novo caminho,

Fazer da queda um passo de dança,

Do medo uma escada,

Do sonho uma ponte,

Da procura um encontro.”

“Certeza”

Fernando Sabino.

LISTA DE ABREVIATURAS

AI= angina instável

ATC= angioplastia coronária

CRVM= cirurgia de revascularização do miocárdio.

ECAM= eventos cardiovasculares maiores

E-SIRIUS= Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomized controlled trial.

EUA= Estados Unidos da América

HR= *Hazzard Ratio* (razão de chances)

IAM= infarto agudo do miocárdio.

ICP= intervenção coronariana percutânea

ICRS= Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul.

ISAR-DESIRE= *Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs. balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis*

ISAR-DESIRE 3= *Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis: 3 Treatment Approachs*

IVUS= ultrassom intracoronariano

PEPCAD-DES= *Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty With Plain Balloon Angioplasty in Drug-Eluting Stent Restenosis*

PACCOCATH ISR= *In-Stent Restenosis by Paclitaxel-Coated Balloon Catheters*

RIBS = *The Restenosis Intrastent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting.*

RIBS II= *The Restenosis Intrastent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting.*

RIS= Reestenose Intra-Stent

RLA= Revascularização da Lesão Alvo

RVA= Revascularização do Vaso Alvo

SBC= Sociedade Brasileira de Cardiologia

SBHCI= Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista

SCA= Síndrome Coronariana Aguda

SF = Stent Farmacológico

SISR= *Sirolimus-Eluting Stents Versus Vascular Brachytherapy for In-Stent Restenosis*

SNF = Stent Não Farmacológico

SUS= Sistema Único de Saúde

TCT=*Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*

TAXUS V= *Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal Stents: The TAXUS V ISR randomized trial.*

SÚMARIO¹

1. INTRODUÇÃO-----	página 13
1.1 Reestenose de Stent -----	página 14
1.2 Abordagem da Reestenose de Stent-----	página 19
1.2.1 Angioplastia por balão-----	página 20
1.2.2 Implante de stent não farmacológico-----	página 21
1.2.3 Implante de stent farmacológico-----	página 22
1.2.4 Outras abordagens-----	página 23
1.8 Referências Bibliográficas-----	página 27

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais----- página 33

2.2 Objetivos específicos----- página 33

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Aspectos Éticos----- página 34

3.2 Delineamento----- página 34

3.3 Artigo² ----- página 35

Reestenose clínica de stent coronário: seguimento após tratamento com análise de desfechos clínicos.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS----- página 66

5. ANEXOS

Anexo A - Folha de aprovação do comitê de ética em pesquisa----- página 67

Anexo B – Termo de consentimento livre e esclarecido----- página 68

² Este artigo encontra-se parcialmente formatado conforme as “Instruções para Autores” do periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

1. INTRODUÇÃO

A primeira angioplastia coronária (ATC) foi realizada por *Andreas Gruntzig*, em 16 de setembro de 1977, em Zurich, na Suíça, após inúmeros procedimentos experimentais em animais.¹ Ele introduziu a técnica de ATC para o tratamento da doença arterial coronariana obstrutiva realizada com um fino cateter que continha um balão em sua extremidade, introduzido dentro da coronária, posicionado sob a lesão a ser tratada, e dilatado com pressão controlada.²

Com o tempo essa técnica passou a apresentar algumas limitações, as principais são: abordagem de lesões de alta complexidade, presença de estenose residual acima de 30%, oclusão aguda do vaso alvo durante o procedimento e retorno da lesão tratada, ou seja, a reestenose, em curto espaço de tempo, seis meses ou menos.³ Essas limitações da técnica motivaram pesquisas para minimizá-las, dessas resultou o aparecimento do stent coronariano, uma prótese metálica, cilíndrica, em forma de uma malha, na grande maioria das vezes de aço inoxidável.^{4,5} Os stents representaram grande evolução tecnológica com a abolição da oclusão aguda pós-angioplastia com o balão convencional e redução da reestenose coronária. Os stents foram considerados otimizadores dos resultados da angioplastia coronária convencional com balão.^{6,7} Entretanto, apesar dos avanços trazidos pela introdução do stent, um novo problema surgiu: a hiperplasia neointimal intra-stent.⁸ Esse tecido de crescimento intra-stent, resultado da proliferação e migração de células musculares lisas está diretamente relacionado ao implante de stent.⁸ Os stents modificaram os resultados da intervenção coronariana percutânea (ICP) por redução da reestenose coronária, porém não a aboliram. Assim, a reestenose constitui-se um grande desafio para a cardiologia atual, o verdadeiro “calcanhar de Aquiles” da intervenção coronária.^{3,4}

¹ Mueller R, Sanborn T. The history of interventional cardiology. *Am Heart J* 1995;129: 146-72.

² King SB. Angioplasty from bench to bedside to bench. *Circulation* 1996;93:1621-1629.

³ de Feyter PJ, de Jaegere PP, Serruys PW. Incidence, predictors and management of acute coronary occlusion after coronary angioplasty. *Am Heart J* 1994; 127: 643-51.

⁴ Moliterno DJ. Healing Achilles-sirolimus versus paclitaxel. *N Engl J Med* 2005; 353(18):724-727.

⁵ Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316(12):701-6.

⁶ Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, 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(8):496-501.

⁷ Serruys PW, Jaegere P, Kiemeneji F, Macaya C, Rutsh W, Heyndrickx G, 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(8):489-95.

⁸ Garg S, Serruys PW. Coronary stents: current status. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(10 Suppl):S1-42.

Os stents previnem o remodelamento negativo do vaso, mas representam um estímulo para o processo de hiperplasia intimal. Com o intuito de reduzir a resposta inflamatória cicatricial após a intervenção percutânea, foram testados vários fármacos com propriedades anti-inflamatórias e antiproliferativas. Inicialmente, utilizados por via sistêmica, esses medicamentos mostraram-se pouco eficazes na redução da hiperplasia intrastent, possivelmente pelo fato de não atingirem a concentração “ideal” no sítio de lesão. Além disso, o delicado equilíbrio entre doses terapêuticas e tóxicas impedia o aumento da concentração na formulação de tais medicações.^{9,10}

Dessa forma, surgiu a necessidade de se associar um agente farmacológico antiproliferativo às endopróteses metálicas tradicionais, carreados para o local da lesão através de polímeros que controlam sua liberação e prolongam a biodisponibilidades dos agentes antiproliferativos, os stents farmacológicos (SF).⁹ Os diversos tipos de SF apresentam diferenças no que diz respeito ao risco de reestenose, relacionadas, especialmente, à perda tardia intrastent. A menor perda tardia intrastent produz menor reestenose e menores taxas de novas revascularizações.¹¹ Em função disso, esses stents passaram a ocupar posição central no tratamento percutâneo da doença aterosclerótica no mundo.

1.1 Reestenose de stent

A reestenose intracoronária é um processo complexo e multifatorial que se inicia com o dano da parede arterial pelo balão.¹² Existem quatro mecanismos fisiopatológicos envolvidos no processo da reestenose coronária: recuo elástico, proliferação neo-intimal, formação e organização da trombose mural e alterações geométricas crônicas. Os stents não farmacológicos (SNF) eliminam a retração elástica e o remodelamento crônico negativo, entretanto eles não abolem a reestenose coronária, pois a hiperplasia neo-intimal é exacerbada pela presença do metal.¹²

⁹ Serruys PW. Fourth annual American College of Cardiology international lecture: a journey in the interventional field. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(9):1754-68.

¹⁰ Kuchulakanti P, Waksman R. Therapeutic potential of oral antiproliferative agents in the prevention of coronary restenosis. *Drugs* 2004; 64(21):2379-88.

¹¹ Moreno R, Fernandez C, Sanchez-Recalde A, Galeote G, Calvo L, Alfonso F, et al. Clinical impact of in-stent late loss after drug-eluting coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2007;28(13):1583-91.

¹² Silva EER. Angioplastia convencional na reestenose coronária após implante de stent: importância do ultra-som intracoronariano.[tese doutorado]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina. Universidade Federal de São Paulo.

Um novo processo anatomopatológico surge após os implantes de stents convencionais, a reestenose intra-stent (RIS).^{13,14} Devido ao aumento dos procedimentos de ICP, a RIS está se tornando mais frequente, e é a principal complicação tardia desse procedimento.¹⁴

Trata-se de um processo, histologicamente distinto da reestenose após angioplastia por balão e com intensa neoformação intimal. A reestenose após a angioplastia com balão é consequência de uma série de mecanismos, incluindo a retração elástica inicial, a remodelação vascular mais tardia e o processo de proliferação neointimal.⁷ Diferentemente da reestenose na angioplastia por balão, a RIS é atribuída, principalmente ou quase exclusivamente, a um processo de proliferação neointimal.

Os stents eliminaram, principalmente, o processo do fenômeno da retração elástica e a remodelação arterial observados na reestenose por balão.⁷ Fenômenos de coagulação e trombose, mecanismos pró-inflamatórios, o processo de migração e proliferação das células musculares lisas e a posterior secreção e formação de uma matriz extracelular são a sequência fundamental de eventos que são produzidos como resposta à injúria vascular.¹³ Esse fenômeno de cicatrização após injúria vascular leva à formação da hiperplasia intimal que produzirá a diminuição da luz da artéria coronária previamente tratada.

A RIS é classificada clínica e angiograficamente. A RIS angiográfica é definida pela presença de uma nova estenose maior ou igual a 50% no local do vaso previamente tratado, intrastent ou nos cinco milímetros (mm) proximais ou distais a endoprótese, identificada e avaliada por meio de cineangiocoronariografia e angiografia quantitativa. Sua constatação nem sempre é manifesta clinicamente ou acompanhada de isquemia miocárdica.¹⁵ A RIS clínica é definida como a presença de sintomas de isquemia miocárdica e/ou provas funcionais indicando presença de isquemia, após uma intervenção coronária percutânea (ICP), associada à comprovação por coronariografia de estenose maior ou igual a 50% no local do vaso previamente tratado, intrastent ou nos cinco milímetros proximais ou distais com necessidade de um novo procedimento de revascularização para a lesão-alvo.¹⁵

¹³ Forrest JS, Fishbein M, Helfant R, Fagin J. A paradigm for reestenose based on cell biology: clues for the development of new preventive therapies. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17(3):758-69.

¹⁴ Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *JACC* 2002;39(2):183-93.

¹⁵ Kuntz RE, Baim DS. Defining coronary restenosis: newer clinical and angiographic paradigms. *Circulation* 1993;88(3):1310-23.

A simples presença de RIS superior a 50%, baseada apenas em critérios angiográficos, não necessariamente implica na realização de um novo tratamento de revascularização. Esta obstrução deve estar associada à presença de sintomas ou à demonstração de isquemia por algum método funcional antes de se considerar uma nova intervenção.^{16,17}

A RIS angiográfica após implante de SNF ocorre em taxas de 20-30%^{6,18} e a clínica em torno de 10-15%.¹⁹⁻²¹ Já a RIS angiográfica após implante de SF ocorre em taxas de 3 a 10%^{22,23} e a clínica em torno de 6%^{24,25}, no entanto, devido ao aumento do uso dos SF em pacientes com lesões mais complexas, e em indicações *off-label* têm sido descritas taxas de RIS clínica de SF em torno de 10%.²⁵

Além das implicações nas recidivas dos sintomas e na necessidade de se realizar novos procedimentos de revascularização, em alguns estudos, os pacientes que desenvolveram RIS tiveram maior incidência de morte ou infarto em longo prazo. A reestenose pode ter impacto negativo quando é assintomática e apresentar grande área isquêmica demonstrada em provas funcionais.^{26,27}

Estudos mostram que a principal forma de apresentação da RIS é a síndrome coronariana aguda (SCA) com predomínio da angina instável, seguido do infarto agudo do miocárdio (IAM). Essa forma de apresentação ocorre tanto para RIS de SNF quanto para a de SF.^{19,25}

¹⁶ Sousa AGMR, Staico R, Sousa JEMR. Revascularização miocárdica percutânea: dos balões aos stents farmacológicos. In: Sousa AGMR, Staico R, Sousa JEMR, editores. Stent coronário. Aplicações clínicas. São Paulo: Atheneu, 2001;p1-9.

¹⁷ Angiolillo DJ, Costa MA, Guzman LA. Tratamento da reestenose intrastent. In: Sousa AGMR, Abizaid A, Martinez Ríos MA, Berrocal D, Sousa JE. Intervenções Cardiovasculares: SOLACI 1ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2009;911-928.

¹⁸ Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C, 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(9129):673-81.

¹⁹ Baine KR, Norris CM, Graham MM, Ghali WA, Knudtson ML, Welsh RC, APPROACH investigators. Clinical in-stent restenosis with bare metal stents: Is it truly a benign phenomenon? Int J Cardiol 2008;128(3):378-82.

²⁰ Cohen DJ, Houser F, Mack M, Simon AW, Battaglia SL, Tarkington LG, et al. Practice and outcomes of percutaneous coronary intervention in the community before drug-eluting stents: a report from the HCA database. J Invasive Cardiol 2003;15(3):121-7.

²¹ Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Carrozza JP, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. J Am Coll Cardiol. 2002;40(12):2082-9.

²² Lemos PA, Arampatzis CA, Saia F, Hoye A, Degertekin M, Tanabe K, et al. Treatment of very small vessels with 2.25-mm diameter sirolimus-eluting stents (from the RESEARCH registry). Am J Cardiol. 2004 ;93(5):633-6.

²³ Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, 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.

²⁴ Lemos PA, van Mieghem CA, Arampatzis CA, Hoye A, Ong AT, McFadden E, et al. Post-sirolimus-eluting stent restenosis treated with repeat percutaneous intervention: late angiographic and clinical outcomes. Circulation 2004;109:2500-02.

²⁵ Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz GS, Mehran R. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. J Am Coll Cardiol 2010;56(23):1897-1907.

²⁶ Hernández RA, Macaya C, Iñiguez A, Alfonso F, Goicolea J, Fernandez-Ortiz A, et al. Midterm outcome of patients with asymptomatic restenosis after coronary balloon angioplasty. J Am Coll Cardiol 1992;19(7):1402-9.

²⁷ Pfisterer M, Rickenbacher P, Kiowski W, Müller-Brand J, Burkart F. Silent ischemia after percutaneous transluminal coronary angioplasty: incidence and prognostic significance. J Am Coll Cardiol 1993; 22(5):1446-54.

A cintilografia de perfusão miocárdica, associada geralmente ao teste ergométrico, apresenta maior acurácia para o diagnóstico da reestenose quando comparada à prova de esforço simples, pois as imagens tomográficas permitem identificar a presença, a localização e a extensão da isquemia no território.²⁸⁻³⁰ A sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da reestenose são elevadas tanto com a ecocardiografia de estresse^{31,32} como com a cintilografia de perfusão miocárdica.³³⁻³⁶

A classificação angiográfica da RIS mais aceita é a de *Mehran e col.*³⁷ Essa classificação é baseada na distribuição geográfica da hiperplasia intimal em referência ao stent implantado. Definem-se quatro tipos de reestenose intra-stent:³⁷

- tipo I- focal (<10mm de comprimento),
- tipo II- difusa (>10mm de comprimento, mas restrita ao stent),
- tipo III- proliferativa (>10mm com invasão das margens do stent),
- tipo IV- oclusiva (reestenose se apresenta como oclusão total).

Essa classificação tem importância prognóstica e implicações terapêuticas, pois a taxa de recorrência de reestenose está claramente condicionada pelo padrão angiográfico. No estudo de *Mehran e cols*³⁷, a necessidade de novos procedimentos de revascularização no vaso tratado aumentou progressivamente nas lesões tipo I de 19,1% para 34,5% nas lesões tipo II, para 50% nas lesões tipo III e 83% nas lesões tipo IV.³⁷ A importância prognóstica ocorre tanto na RIS de SNF quanto na SF, porém há uma diferença no seu padrão angiográfico. Na RIS de SF há predomínio do padrão focal, enquanto na RIS de SNF há predomínio do padrão não focal.³⁸

²⁸ Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Proietti I, Crea F, Chiariello L, Gioffrè PA. Chest pain after coronary artery stent implantation. *Am J Cardiol* 2002;89(5):500-4.

²⁹ Hachamovitch R, Hayes S, Friedman JD, Cohen I, Shaw LJ, Germano G, et al. Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans: what is the warranty period of a normal scan? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(8):1329-40.

³⁰ Hecht HS, Shaw RE, Bruce TR, Ryan C, Stertz SH, Myler RK. Usefulness of tomographic thallium-201 imaging for detection of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1990;66(19):1314-8.

³¹ Ernst SM, Hillebrand FA, Klein B, Ascoop CA, van Tellingen C, Plokker HW. The value of exercise tests in the follow-up of patients who underwent transluminal coronary angioplasty. *Int J Cardiol* 1985;7(3):267-79.

³² Bengtson JR, Mark DB, Honan MB, Rendall DS, Hinohara T, Stack RS, et al. Detection of restenosis after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty using the exercise treadmill test. *Am J Cardiol* 1990; 65(1):28-34.

³³ Hecht HS, Shaw RE, Chin HL, Ryan C, Stertz SH, Myler RK. Silent ischemia after coronary angioplasty: evaluation of restenosis and extent of ischemia in asymptomatic patients by tomographic thallium-201 exercise imaging and comparison with symptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 1991;17(3):670-7.

³⁴ Giedd KN, Bergmann SR. Myocardial perfusion imaging following percutaneous coronary intervention: the importance of restenosis, disease progression, and directed reintervention. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(3):328-36.

³⁵ Garzon PP, Eisenberg MJ. Functional testing for the detection of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a meta-analysis. *Can J Cardiol* 2001;17(1): 41-8.

³⁶ Milan E, Zoccarato O, Terzi A, Etori F, Leonzi O, Niccoli L et al. Technetium-99m-sestamibi SPECT to detect restenosis after successful percutaneous coronary angioplasty. *J Nucl Med* 1996;37(8):1300-5.

³⁷ Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Salter LF, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long term outcome. *Circulation* 1999;100(18):1872-8.

³⁸ Kastrati A, Byrne R. New roads, new ruts: lessons from drug-eluting stent restenosis. *J Am Coll Cardiol Intv* 2011;4(2):165-7.

A ocorrência de RIS após uma ICP está associada a novos procedimentos de revascularização no mesmo vaso, que podem se restringir a lesão (RLA) ou ao vaso (RVA). Sua ocorrência afeta a qualidade de vida dos pacientes, além disso, estudos recentes também demonstram um aumento no risco de SCA nesse grupo evidenciando que a reestenose de stent não é um evento benigno.^{19,39,40}

Diante de sua importante repercussão clínica, a identificação de fatores preditivos de reestenose permite definir estratégias para seleção de melhores candidatos a ICP, enquanto a modificação ou controle destes fatores pode reduzir a sua reincidência.

Na tentativa de se identificar os pacientes com maior risco para ocorrência de RIS, vários fatores foram identificados como preditores de reestenose e foi demonstrado de maneira categórica que a magnitude do processo de reestenose está relacionada à magnitude da injúria vascular.⁴¹⁻⁴⁵

Tabela1- Preditores de reestenose intra-stent após o implante de stent²⁵

Fatores específicos do paciente	Fatores anatômicos ou angiográficos	Fatores relacionados ao procedimento
Diabetes mellitus	Oclusão crônica	Dissecção residual
Predisposição genética	Vaso de pequeno calibre ($\leq 2,5$ mm)	Número de stents implantados
Resistência ao fármaco*	Lesão longa (≥ 10 mm)	Má expansão do stent
	Lesão calcificada	Fratura do stent
	Lesão ostial	

* No caso da reestenose de stent farmacológico.

³⁹ Walters DL, Harding SA, Walsh CR, Wong P, Pomerantsev E, Jang IK. Acute coronary syndrome is a common clinical presentation of in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2002; 89(5):491-94.

⁴⁰ Chen MS, John JM, Chew DP, Lee DS, Ellis SG, Bhatt DL. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J* 2006;151(6):1260-1264.

⁴¹ Sobel BE. Acceleration of restenosis by diabetes: pathogenetic implications. *Circulation* 2001;103(9):1185-7.

⁴² Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Salter LF, Chuang YC, et al. Intravascular ultrasound predictors of restenosis after percutaneous transcatheter coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(7):1678-87.

⁴³ Prati F, Di Mario C, Moussa I, Reimers B, Mallus MT, Parma A, et al. In-stent neointimal proliferation correlates the amount of residual plaque burden outside the stent: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 1999;99(8):1011-4.

⁴⁴ Kornowski R, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Wu H, Leon MB. In-stent restenosis: contributions of inflammatory response and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(1):224-30.

⁴⁵ de Feyter PJ, Kay P, Disco C, Serruys PW. Reference chart derived from post-stent-implantation intravascular ultrasound predictors of 6 month expected restenosis on quantitative coronary angiography. *Circulation* 1999;100(17):1777-83.

No cenário nacional, o grupo de cardiologia do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul (ICGS), desenvolveu um trabalho para validação de um escore de risco para nova RVA após o implante de SNF.⁴⁶ Pacientes submetidos à ICP entre janeiro e dezembro de 2005 foram recrutados, e excluídos aqueles com implante de SF, com choque cardiogênico os que já apresentavam reestenose de stent e os submetidos a procedimentos mal sucedidos.⁴⁶ Um total de 491 pacientes com dados clínicos e angiográficos pré-procedimento foram selecionados e acompanhados por um ano por avaliação clínica ou contato telefônico. A angiografia de controle foi realizada apenas na presença de sintomas ou sinais de recorrência da isquemia miocárdica. A decisão de realizar um novo procedimento de revascularização foi feita pelo médico. Os eventos cardiovasculares maiores (ECAM) foram definidos como: morte, IAM, RVA. O escore de risco varia de zero a cinco, com os pontos dados de acordo com a presença: de diabetes mellitus (um ponto), diâmetro vaso (>3.5 mm=zero pontos, 3- 3.5mm=um ponto, < 3mm=dois pontos) e comprimento da lesão (\leq 10mm =zero pontos, 10-20mm=um ponto, >20 mm=dois pontos).⁴⁶

O estudo concluiu que a necessidade de uma nova ICP e a ocorrência de ECAM estão associadas com valores mais elevados do escore de risco. Nesse estudo, pacientes com escore =0 tiveram RVA=0%; escore=1, RVA=5,3%; escore=2, RVA=12%; escore=3, RVA=14% e escore 4/5, RVA=25%.⁴⁶ Esse escore foi validado e se baseia nos dados clínicos e angiográficos pré-procedimento. Dessa forma, pode ser utilizado para avaliar o risco de recorrência de eventos antes do implante do stent.⁴⁶

1.2 Abordagem da reestenose de stent

O tratamento da RIS representa um dos campos mais desafiadores da cardiologia intervencionista, devido à multiplicidade de mecanismos envolvidos na sua gênese. Os pacientes que apresentam tal complicação são um grupo de difícil manejo pela sua elevada recorrência, alto risco de morbi- mortalidade e elevados custos de tratamento.

⁴⁶Quadros AS, Diemer F, Welter D, Modokovski T, Sarmiento-Leite R, Gottschall CAM. Validation of a risk score for target vessel revascularizations after coronary stent implantation. J Invasive Cardiol 2009;21(12):618-622.

A prevenção farmacológica da RIS por via sistêmica mostrou-se ineficaz em inúmeros ensaios clínicos. A impossibilidade de se obter uma concentração adequada dos fármacos parece ser a principal causa da falha da terapia sistêmica antiproliferativa para prevenir a reestenose.⁴⁷

Compreendidos os fatores relacionados à RIS, novas terapêuticas foram necessárias para reduzir ou mesmo abolir esse evento limitador da eficácia da ICP. Várias técnicas de forma individual ou em combinação são utilizadas com intuito de reduzir a proliferação intimal, porém apresentam resultados diversos.

1.2.1 Angioplastia por balão

A ATC por balão para tratamento da RIS é a técnica mais simples, barata e disponível em todas as salas de intervenção. Estudos com ultrassonografia intravascular demonstram que o mecanismo pelo qual o balão melhora a luz é devido em 50% à compressão do tecido neointimal e em 50% à super-expansão do stent previamente implantado.⁴⁸

Os resultados angiográficos do tratamento da reestenose de stent variam de acordo com o padrão da RIS inicial. *Etchaninoff e col.*⁴⁹ informaram sobre uma recorrência ou nova RIS de 63% nos pacientes com padrão de RIS difuso, enquanto a recorrência foi de 50% quando o padrão de apresentação foi do tipo focal.⁴⁹ Em outro estudo similar, *Bauter e col.*⁵⁰ mostraram que, globalmente, a RIS recidivante em pacientes tratados por balão foi de 22%. Neste estudo, também se demonstrou que a presença do padrão difuso de RIS, assim como a presença de obstruções mais críticas foi associada a maior taxa de RIS recidivante.⁵⁰

⁴⁷ Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Hayashi EB, Perin M, 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.

⁴⁸ Mehran R, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Bucher TA, et al. Treatment of in-stent restenosis with excimer laser coronary angioplasty: mechanisms and results compared with balloon alone. *Circulation* 1997;96(7):2183-9.

⁴⁹ Eltchaninoff H, Koning R, Tron C, Gupta V, Cribier A. Balloon angioplasty for the treatment of coronary in-stent restenosis: immediate results and 6-month angiographic recurrent restenosis rate. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(4):980-4.

⁵⁰ Bauters C, Banos JL, Van Belle E, Mc Fadden EP, Lablanche JM, Bertrand ME. Six-month angiographic outcome after successful repeat percutaneous intervention for in-stent restenosis. *Circulation* 1998;97(4):318-21

Um problema relativamente frequente na angioplastia com balão para tratamento da reestenose é o fenômeno do deslizamento do balão, ou *watermelon seeding*, fenômeno que ocorre devido à presença de tecido pouco complacente associado à rigidez do stent. Estudos demonstraram que a presença desse fenômeno se associa a um resultado angiográfico mais pobre e a maior incidência de uma nova reestenose.¹⁷

De acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (SBCHI),⁵¹ seu uso para o tratamento da RIS de SNF é classe IIa , nível de evidência B para reestenose de padrão focal e classe IIb , nível de evidência B para reestenose de padrão angiográfico difuso e/ou proliferativo.

1.2.2 Implante de um novo stent não farmacológico

A utilização de um novo SNF para o tratamento da RIS foi inicialmente indicada somente nos casos em que se observava um resultado abaixo do esperado, geralmente como consequência de dissecções após angioplastia, seja ela com balão ou outro dispositivo. Devido aos resultados angiográficos similares aos observados com o primeiro implante do stent, esta modalidade aparecia como uma alternativa de tratamento primário.¹⁷

O estudo RIBS (*The Restenosis Intrastent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting*)⁵¹ avaliou o tratamento da RIS de SNF com ICP por balão versus ICP com implante de novo stent. Os resultados angiográficos iniciais foram superiores no grupo tratado com stent com maior lúmen ao final do procedimento, mas no seguimento em longo prazo a incidência de reestenose recidivante foi similar em ambos os grupos: 38% grupo stent e 39% no grupo balão. Dessa forma, a utilização sistemática dos SNF neste contexto não foi superior à utilização do balão.⁵²

Não há especificação das sociedades de cardiologia e cardiologia intervencionista, brasileira e internacionais, para o uso do SNF no tratamento da RIS clínica.

⁵¹ Mattos LA, Lemos Neto PA, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Sousa AGMR, Devito FS, et al. Diretrizes da SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA-INTERVENÇÃO CORONÁRIA PERCUTÂNEA E MÉTODOS ADJUNTOS DIAGNÓSTICOS EM CARDIOLOGIA INTERVENCIÓNISTA(II Edição- 2008). Arq Bras Cardiol. 2008; 91(6 supl.1):1-58.

⁵² Alfonso F, Zueco J, Cequier A, Mantilla R, Bethencourt A, López-Minguez JR, et al. A randomized comparison of repeat stenting with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis. J Am Coll Cardiol 2003;42(5):796-805.

1.2.3 Stents farmacológicos

Estudos randomizados utilizando stents com liberação de paclitaxel ou de sirolimus demonstraram de forma consistente e conclusiva a eficácia dos SF para tratamento da RIS.

O estudo ISAR-DESIRE (*Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs. balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis*)⁵³ foi o primeiro a comparar tais dispositivos nesse contexto. Este estudo comparou pacientes com RIS tratados com SF de primeira geração (*sirolimus* ou paclitaxel) versus pacientes tratados com a ICP por balão. Houve redução de 68% na incidência de nova RIS nos pacientes tratados com stent com *sirolimus* e redução de 51% naqueles tratados com stent com paclitaxel, comparados com o grupo balão. A comparação de ambos SF mostrou que a perda tardia foi significativamente maior no grupo com stent com paclitaxel, perda no segmento de 0,66mm versus 0,45 mm e perda dentro do stent de 0,48mm versus 0,21mm. Não ocorreu redução da reestenose com o stent com *sirolimus* (14% versus 22% do paclitaxel) e ocorreu uma diminuição significativa na incidência de RVA nos pacientes tratados com *sirolimus* (8% versus 19% do paclitaxel).⁵³ Esses resultados foram confirmados no estudo RIBS II (*The Restenosis Intrastent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting*)⁵⁴, que comparou pacientes com RIS tratados com ICP por balão versus SF (*sirolimus*).

Desse modo, os SF passam a ocupar posição central no tratamento percutâneo da doença aterosclerótica coronária, principalmente na RIS de SNF. De acordo com as diretrizes nacionais e internacionais, sua indicação para tratamento da reestenose de SNF é classe I, nível de evidência A.^{51,55,56}

⁵³ Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293(2): 165-71.

⁵⁴ Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Hernandez R, Bethencourt A, Martí V, López-Mínguez JR, et al. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis: results of the Restenosis Intrastent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting (RIBS-II) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(11): 2152-60.

⁵⁵ Writing Committee Members, Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2011; 124:e574-e651.

⁵⁶ Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31: 2501-55.

Nos SF há um atraso no processo de endotelização e persistência do processo inflamatório com a RIS ocorrendo em torno de 12 meses após implante de stent, enquanto nos SNF a RIS ocorre em torno de cinco meses.²⁵ Apesar da RIS após implante de SF ser menos frequente, sua ocorrência está associada a maiores taxas de revascularização em relação a RIS de SNF.⁵⁷

O tratamento da RIS de SF ainda não está definido, com uma série de opções: angioplastia convencional com balão, SF com mesmo fármaco, SF com fármaco diferente, implante de SNF, balão farmacológico, cirurgia de revascularização do miocárdio (CRVM).^{25,55}

1.2.4 Outras abordagens

Diversas técnicas foram tentadas para tratamento da RIS, algumas não tiveram sua eficácia comprovada caindo em desuso, outras necessitam de mais estudos para comprovar sua utilização.

A ATC com *cutting balloon*, baseia-se na incorporação de pequenas navalhas no balão de ATC convencional. Estas pequenas navalhas teriam a vantagem de produzir uma “dissecção controlada” com dilatação mais uniforme e diminuir o grau de injúria vascular, bem como a super-dilatação dos segmentos sadios da parede arterial. No contexto da RIS, ao produzirem cortes longitudinais, permitiriam ou facilitariam a melhor compressão e extrusão da neoíntima durante a insuflação do balão.¹⁷ Entretanto, estudo que comparou a ATC balão versus ATC com balão de corte, não mostrou diferenças significativas em ambos os grupos na incidência de RIS, nas complicações intra-hospitalares e na sobrevida livre de eventos.^{58,59} Dessa forma, essa técnica não é mais utilizada.

⁵⁷ Steinberg DH, Gaglia MA, Slottow TL, Roy P, Bonello L, de Labriolle A, et al. Outcome differences with the use of drug-eluting stents for the treatment of in-stent restenosis of bare-metal stents versus drug-eluting stents. *Am J Cardiol* 2009; 103:491-5.

⁵⁸ Adamian M, Colombo A, Briguori C, Nishida T, Marsico F, Di Mario C, et al. Cutting balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: a matched comparison with rotational atherectomy, additional stent implantation and balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(3):672-9.

⁵⁹ Albiero R, Silber S, Di Mario C, Cernigliaro C, Battaglia S, Reimers B, et al. Cutting balloon versus conventional balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: results of the restenosis cutting balloon evaluation trial (RESCUT). *J Am Coll Cardiol* 2004;43(6):943-9.

A aterectomia rotacional se baseia no conceito de que a quantidade de placa aterosclerótica pré-existente e a placa residual após intervenção coronária são os principais fatores preditores de reestenose. Este conceito de remoção do tecido neointimal dentro do stent é utilizado com a intenção de diminuir nova recorrência. Dados iniciais pareciam ser favoráveis, no entanto estudos posteriores mostraram resultados pouco promissores em longo prazo.^{17,60}

Como a migração e a proliferação de células musculares lisas é o mecanismo fundamental na fisiopatologia da RIS, a braquiterapia apareceu como uma alternativa importante, dado o seu conhecido e comprovado efeito antiproliferativo no tratamento de múltiplas entidades nas quais o processo de proliferação celular está aumentado.⁶¹ É um método de liberação de radiações em que são colocadas fontes radioativas próximas ou dentro de determinado órgão a ser tratado. Demonstrou um controle da RIS através da inibição da resposta proliferativa ao dano vascular, obtido de maneira efetiva através de um tratamento antiproliferativo de aplicação local.⁶¹ Estudos iniciais mostraram resultados satisfatórios, com redução da revascularização da lesão tratada com braquiterapia se comparada com placebo.⁶²⁻⁶⁴. Entretanto, os estudos randomizados SISR (*Sirolimus-Eluting Stents Versus Vascular Brachytherapy for In-Stent Restenosis*)⁶⁵ e TAXUS V (*Paclitaxel-eluting stents vs. vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal Stents*)⁶⁶ demonstraram que a utilização do SF (paclitaxel ou *sirolimus*) é superior à braquiterapia e à ICP com balão no tratamento da RIS. Assim, a braquiterapia caiu em desuso com a introdução dos SF.

⁶⁰ vom Dahl J, Dietz U, Haager PK, Silber S, Niccoli L, Buettner HJ, et al. Rotational atherectomy does not reduce recurrent in-stent restenosis: results of the angioplasty versus rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis trial (ARTIST). *Circulation* 2002;105(5):583-8.

⁶¹ Angiolillo DJ, Sabaté M. Past, present, and future of intracoronary brachytherapy. *Ital Heart J* 2003;4(10):794-806.

⁶² Ternestein OS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ, et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl Med* 1997;336(24):1697-703.

⁶³ Waksman R, White RL, Chan RC, Bass BG, Geirlach L, Mintz GS, et al. Intracoronary gamma radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation* 2000;101(18):2165-71.

⁶⁴ King SB 3rd, Williams DO, Chougule P, Klein JL, Waksman R, Hilstead R, et al. Endovascular beta-radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty: results of the beta energy restenosis trial (BERT). *Circulation* 1998;97(20):2025-30.

⁶⁵ Holmes DR Jr, Teirstein P, Satler L, Sketch M, O'Malley J, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the SISR randomized trial. *JAMA* 2006;295(11):1264-73.

⁶⁶ Stone GW, Ellis SG, O'Shaughnessy CD, Martin SL, Satler L, McGarry T, et al. Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal Stents: The TAXUS V ISR randomized trial. *JAMA* 2006; 295(11):1253-63.

O papel do balão farmacológico foi avaliado no estudo PACCOATH ISR (*In-Stent Restenosis by Paclitaxel-Coated Balloon Catheters*),⁶⁷ que avaliou a ICP com balão farmacológico com paclitaxel para o tratamento da RIS. Este estudo mostrou redução da incidência de RIS com o balão farmacológico e sugeriu que a inibição da reestenose pela liberação local do fármaco pode não necessitar do implante de stent e liberação prolongada do fármaco nesse local.⁶⁷ Outro estudo demonstrou que o balão farmacológico com paclitaxel é superior a ICP com balão isolada e não inferior ao implante de SF com paclitaxel para RIS de SNF, e desta forma, evita-se o implante de um novo metal no tratamento da reestenose.⁶⁷ No tratamento da RIS de SF, o estudo PEPCAD-DES (*Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty With Plain Balloon Angioplasty in Drug-Eluting Stent Restenosis*)⁶⁸ avaliou o uso do balão farmacológico com paclitaxel comparado com o balão isolado. Conclui-se que a ICP com balão farmacológico é superior a com balão isolado no tratamento da RIS de SF.⁶⁸ O estudo ISAR-DESIRE 3 (*Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis: 3 Treatment Approachs*)⁶⁹ recentemente publicado no Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) 2012 em Miami, comparou a eficácia anti-restenótica do balão farmacológico com paclitaxel versus SF com paclitaxel versus ICP com balão em paciente com reestenose de SF da família “limus”. O estudo concluiu que em pacientes que se apresentam com reestenose de SF da família “limus”, o balão farmacológico com paclitaxel foi não inferior à nova intervenção com SF com paclitaxel e ambos foram superior a ICP com balão.⁶⁹ Novos estudos com balão farmacológico estão em andamento e ele tem sido avaliado no contexto da RIS de SF.

⁶⁷ Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation* 2009;119(23):2986-94.

⁶⁸ Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, Waliszewski M, Ohlow M, Brugger A, et al. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(15):1377-82.

⁶⁹ ISAR-DESIRE 3: Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis: 3 Treatment Approaches. Disponível em: <www.cardiosource.org/~media/Files/Science%20and%20Quality/Clinical%20Trials/TCT12/ISAR%20DESIRE%203%20Presentation%20Slides.ashx> Acesso : 31 de out. 2012.

O cilostazol, aprovado para tratamento clínico da claudicação intermitente por doença arterial obstrutiva periférica, é um derivado da quinidona, inibidor da fosfodiesterase tipo III. Seu mecanismo de ação é a inibição da ação da fosfodiesterase III e supressão da degradação do AMP cíclico, com o conseqüente aumento de sua concentração nas plaquetas e vasos sanguíneos, produzindo inibição da agregação plaquetária e vasodilatação. Apresenta efeitos antiproliferativos que reduzem a hiperplasia intimal e a reestenose após ICP com balão e com SNF. Esses efeitos foram evidenciados em estudos não randomizados e de curto seguimento.⁷⁰ Sua ação nos SF foi avaliada e concluiu-se que pacientes que receberam terapia antiplaquetária tripla com aspirina, clopidogrel e cilostazol após angioplastia com stent longo eluído com zotarolimus apresentaram menores taxas de perda luminal tardia e do volume de hiperplasia intimal pelo ultrassom intracoronariano (IVUS).⁷⁰ Mais estudos com outros SF são necessários e poderão trazer informações adicionais referentes ao real papel do cilostazol nos pacientes tratados por angioplastia.

A CRVM também deve sempre ser considerada como alternativa de abordagem para pacientes com RIS clínica quando as aplicações das técnicas acima descritas não forem a melhor opção.

O tratamento dos pacientes com RIS persiste como um grande desafio e com importantes repercussões clínicas. O seguimento dos pacientes com RIS clínica e a análise de seus desfechos precisa ser melhor descrito. Faltam estudos nesta área, especialmente na literatura nacional.

⁷⁰ Lee SW, Park SW, Kim YH, Yun SC, Park DW, Lee CW, et al. A randomized, double-blind, multicenter comparison study of triple antiplatelet therapy with dual antiplatelet therapy to reduce restenosis after drug-eluting stent implantation in long coronary lesions: results from the DECLARE-LONG II (Drug-Eluting Stenting Followed by Cilostazol Treatment Reduces Late Restenosis in Patients with Long Coronary Lesions) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(11):1264-70.

1.3 Referências Bibliográficas:

- 1- Mueller R, Sanborn T. The history of interventional cardiology. *Am Heart J* 1995;129: 146-72.
- 2-King SB. Angioplasty from bench to bedside to bench, *Circulation* 1996;93:1621-1629.
- 3-de Feyter PJ, de Jaegere PP, Serruys PW. Incidence, predictors and management of acute coronary occlusion after coronary angioplasty. *Am Heart J* 1994; 127: 643-51.
- 4-Moliterno DJ. Healing Achilles-sirolimus versus paclitaxel. *N Engl J Med* 2005; 353(18):724-727.
- 5- Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316(12):701-6.
- 6- Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, 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(8):496-501.
- 7-Serruys PW, Jaegere P, Kiemeneji F, Macaya C, Rutsh W, Heyndrickx G, 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(8):489-95.
- 8-Garg S, Serruys PW. Coronary stents: current status. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(10 Suppl):S1-42.
- 9-Serruys PW. Fourth annual American College of Cardiology international lecture: a journey in the interventional field. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(9):1754-68.
- 10-Kuchulakanti P, Waksman R. Therapeutic potential of oral antiproliferative agents in the prevention of coronary restenosis. *Drugs* 2004; 64(21):2379-88.
- 11- Moreno R, Fernandez C, Sanchez-Recalde A, Galeote G, Calvo L, Alfonso F, et al. Clinical impact of in-stent late loss after drug-eluting coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2007;28(13):1583-91.
- 12-Silva EER. Angioplastia convencional na reestenose coronária após implante de stent: importância do ultra-som intracoronariano.[tese doutorado]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina. Universidade Federal de São Paulo.
- 13-Forrest JS, Fishbein M, Helfant R, Fagin J. A paradigm for reestenose based on cell biology: clues for the development of new preventive therapies. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17(3):758-69.
- 14-Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *JACC* 2002;39(2):183-93.

- 15-Kuntz RE, Baim DS. Defining coronary restenosis: newer clinical and angiographic paradigms. *Circulation* 1993;88(3):1310-23.
- 16-Sousa AGMR, Staico R, Sousa JEMR. Revascularização miocárdica percutânea: dos balões aos stents farmacológicos. In: Sousa AGMR, Staico R, Sousa JEMR, editores. *Stent coronário. Aplicações clínicas*. São Paulo: Atheneu, 2001;p1-9.
- 17-Angiolillo DJ, Costa MA, Guzman LA. Tratamento da reestenose intrastent. In: Sousa AGMR, Abizaid A, Martínez Ríos MA, Berrocal D, Sousa JE. *Intervenções Cardiovasculares: SOLACI 1ª ed.* São Paulo: Editora Atheneu, 2009;911-928.
- 18-Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C, 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(9129):673-81.
- 19- Baine KR, Norris CM, Graham MM, Ghali WA, Knudtson ML, Welsh RC, APPROACH investigators. Clinical in-stent restenosis with bare metal stents: Is it truly a benign phenomenon? *Int J Cardiol* 2008;128(3):378-82.
- 20-Cohen DJ, Houser F, Mack M, Simon AW, Battaglia SL, Tarkington LG, et al. Practice and outcomes of percutaneous coronary intervention in the community before drug-eluting stents: a report from the HCA database. *J Invasive Cardiol* 2003;15(3):121-7.
- 21-Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Carrozza JP, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(12):2082-9.
- 22-Lemos PA, Arampatzis CA, Saia F, Hoye A, Degertekin M, Tanabe K, et al. Treatment of very small vessels with 2.25-mm diameter sirolimus-eluting stents (from the RESEARCH registry). *Am J Cardiol*. 2004 ;93(5):633-6.
- 23-Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, 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.
- 24-Lemos PA, van Mieghem CA, Arampatzis CA, Hoye A, Ong AT, McFadden E, et al. Post-sirolimus-eluting stent restenosis treated with repeat percutaneous intervention: late angiographic and clinical outcomes. *Circulation* 2004;109:2500-02.
- 25-Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz GS, Mehran R. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(23):1897-1907.
- 26-Hernández RA, Macaya C, Iñiguez A, Alfonso F, Goicolea J, Fernandez-Ortiz A, et al. Midterm outcome of patients with asymptomatic restenosis after coronary balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(7):1402-9.
- 27-Pfisterer M, Rickenbacher P, Kiowski W, Müller-Brand J, Burkart F. Silent ischemia after percutaneous transluminal coronary angioplasty: incidence and prognostic significance. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(5):1446-54.

28-Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Proietti I, Crea F, Chiariello L, Gioffrè PA. Chest pain after coronary artery stent implantation. *Am J Cardiol* 2002;89(5):500-4.

29- Hachamovitch R, Hayes S, Friedman JD, Cohen I, Shaw LJ, Germano G, et al. Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans: what is the warranty period of a normal scan? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(8):1329-40.

30-Hecht HS, Shaw RE, Bruce TR, Ryan C, Stertz SH, Myler RK. Usefulness of tomographic thallium-201 imaging for detection of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1990;66(19):1314-8.

31-Ernst SM, Hillebrand FA, Klein B, Ascoop CA, van Tellingen C, Plokker HW. The value of exercise tests in the follow-up of patients who underwent transluminal coronary angioplasty. *Int J Cardiol* 1985;7(3):267-79.

32-Bengtson JR, Mark DB, Honan MB, Rendall DS, Hinohara T, Stack RS, et al. Detection of restenosis after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty using the exercise treadmill test. *Am J Cardiol* 1990; 65(1):28-34.

33-Hecht HS, Shaw RE, Chin HL, Ryan C, Stertz SH, Myler RK. Silent ischemia after coronary angioplasty: evaluation of restenosis and extent of ischemia in asymptomatic patients by tomographic thallium-201 exercise imaging and comparison with symptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 1991;17(3):670-7.

34-Giedd KN, Bergmann SR. Myocardial perfusion imaging following percutaneous coronary intervention: the importance of restenosis, disease Progression, and directed reintervention. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(3):328-36.

35-Garzon PP, Eisenberg MJ. Functional testing for the detection of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a meta-analysis. *Can J Cardiol* 2001;17(1): 41-8.

36-Milan E, Zoccarato O, Terzi A, Etori F, Leonzi O, Niccoli L et al. Technetium-99m-sestamibi SPECT to detect restenosis after successful percutaneous coronary angioplasty. *J Nucl Med* 1996;37(8):1300-5.

37-Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Salter LF, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long term outcome. *Circulation* 1999;100(18):1872-8.

38-Kastrati A, Byrne R. New roads, new ruts: lessons from drug-eluting stent restenosis. *J Am Coll Cardiol Intv* 2011;4(2):165-7.

39-Walters DL, Harding SA, Walsh CR, Wong P, Pomerantsev E, Jang IK. Acute coronary syndrome is a common clinical presentation of in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2002; 89(5):491-94.

- 40-Chen MS, John JM, Chew DP, Lee DS, Ellis SG, Bhatt DL. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J* 2006;151(6):1260-1264.
- 41-Sobel BE. Acceleration of restenosis by diabetes: pathogenetic implications. *Circulation* 2001;103(9):1185-7.
- 42- Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Salter LF, Chuang YC, et al. Intravascular ultrasound predictors of restenosis after percutaneous transcatheter coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(7):1678-87.
- 43-Prati F, Di Mario C, Moussa I, Reimers B, Mallus MT, Parma A, et al. In-stent neointimal proliferation correlates the amount of residual plaque burden outside the stent: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 1999;99(8):1011-4.
- 44-Kornowski R, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Wu H, Leon MB. In-stent restenosis: contributions of inflammatory response and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(1):224-30.
- 45-de Feyter PJ, Kay P, Disco C, Serruys PW. Reference chart derived from post-stent-implantation intravascular ultrasound predictors of 6 month expected restenosis on quantitative coronary angiography. *Circulation* 1999;100(17):1777-83.
- 46-Quadros AS, Diemer F, Welter D, Modokovski T, Sarmiento-Leite R, Gottschall CAM. Validation of a risk score for target vessel revascularizations after coronary stent implantation. *J Invasive Cardiol* 2009;21(12):618-622.
- 47-Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Hayashi EB, Perin M, 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.
- 48-Mehran R, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Bucher TA, et al. Treatment of in-stent restenosis with excimer laser coronary angioplasty: mechanisms and results compared with balloon alone. *Circulation* 1997;96(7):2183-9.
- 49-Eltchaninoff H, Koning R, Tron C, Gupta V, Cribier A. Balloon angioplasty for the treatment of coronary in-stent restenosis: immediate results and 6-month angiographic recurrent restenosis rate. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(4):980-4.
- 50-Bauters C, Banos JL, Van Belle E, Mc Fadden EP, Lablanche JM, Bertrand ME. Six-month angiographic outcome after successful repeat percutaneous intervention for in-stent restenosis. *Circulation* 1998;97(4):318-21.
- 51- Mattos LA, Lemos Neto PA, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Sousa AGMR, Devito FS, et al. Diretrizes da SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA-INTERVENÇÃO CORONÁRIA PERCUTÂNEA E MÉTODOS ADJUNTOS DIAGNÓSTICOS EM CARDIOLOGIA INTERVENCIONISTA(II Edição- 2008). *Arq Bras Cardiol.* 2008; 91(6 supl.1):1-58.

52-Alfonso F, Zueco J, Cequier A, Mantilla R, Bethencourt A, López-Minguez JR, et al. A randomized comparison of repeat stenting with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(5):796-805.

53-Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293(2): 165-71.

54-Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Hernandez R, Bethencourt A, Martí V, López-Minguez JR, et al. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis: results of the Restenosis Intrastent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting (RIBS-II) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(11): 2152-60.

55-Writing Committee Members, Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention : A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2011; 124:e574-e651.

56-Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31: 2501-55.

57-Steinberg DH, Gaglia MA, Slottow TL, Roy P, Bonello L, de Labriolle A, et al. Outcome differences with the use of drug-eluting stents for the treatment of in-stent restenosis of bare-metal stents versus drug-eluting stents. *Am J Cardiol* 2009; 103:491-5.

58-Adamian M, Colombo A, Briguori C, Nishida T, Marsico F, Di Mario C, et al. Cutting balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: a matched comparison with rotational atherectomy, additional stent implantation and balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(3):672-9.

59-Albiero R, Silber S, Di Mario C, Cernigliaro C, Battaglia S, Reimers B, et al. Cutting balloon versus conventional balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: results of the restenosis cutting balloon evaluation trial (RESCUT). *J Am Coll Cardiol* 2004;43(6):943-9.

60-vom Dahl J, Dietz U, Haager PK, Silber S, Niccoli L, Buettner HJ, et al. Rotational atherectomy does not reduce recurrent in-stent restenosis: results of the angioplasty versus rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis trial (ARTIST). *Circulation* 2002;105(5):583-8.

61-Angiolillo DJ, Sabaté M. Past, present, and future of intracoronary brachytherapy. *Ital Heart J* 2003;4(10):794-806.

- 62-Terneistein OS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ, et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl Med* 1997;336(24):1697-703.
- 63-Waksman R, White RL, Chan RC, Bass BG, Geirlach L, Mintz GS, et al. Intracoronary gamma radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation* 2000;101(18):2165-71.
- 64-King SB 3rd, Williams DO, Chougule P, Klein JL, Waksman R, Hilstead R, et al. Endovascular beta-radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty: results of the beta energy restenosis trial (BERT). *Circulation* 1998;97(20):2025-30.
- 65-Holmes DR Jr, Teirstein P, Satler L, Sketch M, O'Malley J, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the SISR randomized trial. *JAMA* 2006;295(11):1264-73.
- 66- Stone GW, Ellis SG, O'Shaughnessy CD, Martin SL, Satler L, McGarry T, et al. Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal Stents: The TAXUS V ISR randomized trial. *JAMA* 2006; 295(11):1253-63.
- 67-Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation* 2009;119(23):2986-94.
- 68-Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, Waliszewski M, Ohlow M, Brugger A, et al. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(15):1377-82.
- 69-ISAR-DESIRE 3: Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis: 3 Treatment Approaches
Disponível em:
<www.cardiosource.org/~media/Files/Science%20and%20Quality/Clinical%20Trials/TCT12/ISAR%20DESIRE%203%20Presentation%20Slides.ashx> Acesso : 31 de out. 2012.
- 70-Lee SW, Park SW, Kim YH, Yun SC, Park DW, Lee CW, et al. A randomized, double-blind, multicenter comparison study of triple antiplatelet therapy with dual antiplatelet therapy to reduce restenosis after drug-eluting stent implantation in long coronary lesions: results from the DECLARE-LONG II (Drug-Eluting Stenting Followed by Cilostazol Treatment Reduces Late Restenosis in Patients with Long Coronary Lesions) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(11):1264-70.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Relatar as características clínicas e angiográficas da RIS clínica e os desfechos dos pacientes em seguimento de pelo menos 12 meses após seu diagnóstico e tratamento.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever a forma de apresentação clínica da RIS clínica.
- Descrever a classificação angiográfica da RIS clínica.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Aspectos éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), sob o parecer número 397/11 em 01 de setembro de 2011, e pelo CEP do Hospital Madre Teresa como co-instituição. (ANEXO A)

Antes de iniciar sua participação nesta pesquisa, todos os voluntários receberam todas as informações relacionadas aos objetivos propostos e procedimentos metodológicos do estudo. Após concordarem em participar, assinaram o termo de consentimento livre esclarecido para participação do projeto de pesquisa (ANEXO B).

3.2 Delineamento

Esta tese abordará um estudo desenvolvido em formato de artigo científico, desenvolvido durante o período do mestrado.

3.3 Artigo

Reestenose clínica de stent coronário: seguimento após tratamento com análise de desfechos clínicos.

Clinical in-stent restenosis: clinical outcomes after treatment

Título resumido: RIS clínica: análise desfechos clínicos.

Mesh: Stents, coronary restenosis, outcomes.

Bárbara Campos Abreu Marino^{a,c}

Guilherme Abreu Nascimento^d

Walter Rabelo^c

Marcos Antônio Marino^d

Roberto Luiz Marino^c

Antônio Luiz Pinho Ribeiro^{a,b,e}

a. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Adulto. Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

b. Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

c-Departamento de Cardiologia do Hospital Madre Teresa, Belo Horizonte, Minas Gerais.

d- Departamento de Cardiologia Intervencionista do Hospital Madre Teresa, Belo Horizonte, Minas Gerais.

e- Divisão de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular. Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

Correspondência / Correspondence:

Bárbara Campos Abreu Marino

Av. Avenida Raja Gabaglia1000 - cj 1210-1214

Bairro: Gutierrez Cep: 30430-142

Belo Horizonte - Minas Gerais . tel: 31-3291-9094

E-mail: barbaracmarino@gmail.com

RESUMO

Fundamento: A reestenose clínica intrastent (RISC) é a principal complicação tardia da angioplastia coronariana com implante de stent.

Objetivo: Descrever as características clínicas e angiográficas da RISC e os desfechos em seguimento de pelo menos 12 meses após seu diagnóstico e tratamento.

Métodos: Em 110 pacientes consecutivos com RISC, analisou-se a apresentação clínica, as características angiográficas, o tratamento e os desfechos primário combinado (morte cardiovascular, infarto agudo miocárdio não fatal [IAM]) e desfecho secundário combinado (angina instável com internação, revascularização de vaso alvo e lesão alvo) em seguimento mínimo de um ano.

Resultados: A média de idade da amostra foi de 61 ± 11 anos (68,2% do sexo masculino). A apresentação clínica foi como síndrome coronariana aguda (SCA) em 62,7%, com RISC proliferativa em 34,5% dos casos. O tratamento realizado foi o implante de stent farmacológico (SF) em 36,4%, stent não farmacológico (SNF) 23,6%, cirurgia de revascularização 18,2%, angioplastia por balão 15,5% e tratamento clínico 6,4%. Com seguimento mediano de 19,7 meses, o desfecho primário ocorreu em 18 pacientes, com seis (5,5%) óbitos e 13 (11,8%) IAM e o secundário em 24 pacientes. Foram preditores de desfecho primário a RISC em SF (HR=4,36; [1,44-12,85], p=0,009) e o tratamento clínico da RISC (HR=10,66, [2,53-44,87], p=0,001). O tratamento da RISC com SNF (HR=4,08 [1,75-9,48], p=0,001) e tratamento clínico (HR=6,29 [1,35-29,38], p=0,019) foram preditores do desfecho secundário.

Conclusão: A RISC se apresenta como SCA na maioria dos casos e os pacientes apresentam elevada frequência de eventos adversos durante o seguimento de médio prazo.

Descritores: stents, reestenose coronária, desfecho.

ABSTRACT

Background: Clinical in-stent restenosis (ISR) is the major late complication after stent angioplasty.

Objectives: To describe clinical characteristics and angiographic pattern of clinical ISR and long-term clinical outcomes in follow-up of at least 12 months after the treatment and diagnostic of ISR.

Methods: One hundred and ten consecutive patients with clinical ISR were selected and analyzed clinical presentation, angiographic pattern, treatment, primary composite outcome (cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction [MI]) and secondary composite outcome (target vessel revascularization [TVR], target lesion revascularization [TLR] and unstable angina requiring hospitalization [UA]) were analyzed in minimum one year follow-up.

Results: In the sample, 68.2% of patients were male with a mean age of 61 (\pm 11). Clinical presentation as acute coronary syndrome (ACS) occurred in 62.7% cases, with proliferative ISR in 34.5%. Treatment with drug eluting stent (DES) occurred in 36.4%, followed by bare metal stent (BMS) angioplasty in 23.6%, coronary bypass surgery in 18.2%, balloon angioplasty in 15.5% and clinical treatment in 6.4%. With the median follow up of 19.7 months, the primary outcome occurred in 18 patients, with six deaths (5.5%) and 13 (11.8%) and the secondary outcome occurred in 24 patients. Were predictor of primary outcomes DES-ISR (HR=4.36 [1.44-12.85], p=0.009) and clinical treatment of ISR (HR=10.66 [2.53-44.87], p=0.001). Treatment of ISR with bare metal stent (BMS) (HR=4.08 [1.75-9.48], p=0.001) and clinical treatment (HR=6.29 [1.35-29.38], p=0.019) were predictor of the secondary outcome.

Conclusion: Clinical ISR presents as ACS in most cases and patients have high frequency of adverse outcomes during median follow up.

Mesh: Stents, coronary restenosis, outcomes

Introdução

Desde a primeira angioplastia feita por Andreas Gruntzig em 1977, e apesar do aprimoramento técnico e farmacológico, a reestenose é a principal limitação da cardiologia intervencionista.^{1,2} A introdução dos stents reduziu a taxa da reestenose, pois eliminou a retração elástica e o remodelamento crônico negativo, mas a não aboliu, pois a hiperplasia neo-intimal é exacerbada pela presença do metal.³

A reestenose intrastent (RIS) clínica é definida como a presença de sintomas de isquemia miocárdica e/ou provas funcionais indicando presença de isquemia, após uma intervenção coronária percutânea (ICP), associada à comprovação por coronariografia de estenose maior ou igual a 50% no local do vaso previamente tratado, intrastent ou nos cinco milímetros proximais ou distais, com necessidade de um novo procedimento de revascularização para a lesão-alvo⁴. A taxa de RIS clínica é em torno de 10-15%^{5,6} e a RIS angiográfica ocorre em taxas maiores, de até 50%.⁷⁻¹⁰

Nesse contexto, os stents farmacológicos (SF) foram desenvolvidos para retardar ou eliminar a resposta vascular a injúria causada pelo metal. O uso dos SF causaram redução na taxa de reestenose, para cerca de 6%,¹¹⁻¹³ mas não a eliminaram.^{14,15}

A RIS clínica pode se apresentar como síndrome coronariana aguda (SCA), com morbidade e mortalidade aumentadas,^{2,16,17} entretanto há escassez na literatura de dados sobre a evolução clínica dos pacientes após o tratamento da RIS. O objetivo deste estudo é relatar as características clínicas e angiográficas da RIS clínica e os desfechos dos pacientes em seguimento de pelo menos 12 meses após seu diagnóstico e tratamento.

Desenho

Trata-se de coorte de pacientes admitidos consecutivamente no Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Hospital Madre Teresa em Belo Horizonte, no período de 01 de janeiro de 2009 a 31 de abril de 2011 que se apresentaram com RIS clínica. Os pacientes foram seguidos por pelo menos 12 meses após o evento e tratamento da RIS clínica.

Aspectos Éticos

O trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa das instituições envolvidas, número 397/11, em consonância com a Declaração de Helsinki e resolução 196/96. Todos os pacientes forneceram consentimento informado para a participação no estudo.

Seleção dos pacientes

Foram incluídos todos os pacientes com idade ≥ 18 anos que se apresentaram no Hospital Madre Teresa após o primeiro episódio de RIS clínica, no período de 01 de janeiro de 2009 a 31 de abril de 2011 e que foram tratados na instituição. Os critérios de exclusão foram reestenose em enxertos arteriais ou venosos e pacientes com segunda RIS (re-reestenose).

Foram selecionados inicialmente 119 pacientes que se apresentaram com RIS clínica no período citado, dos quais foram excluídos nove pacientes: quatro com reestenose em enxerto venoso (ponte de safena) e cinco com re-reestenose. A amostra final do estudo foi constituída de 110 pacientes. O desfecho foi aferido em todos os pacientes e não houve perdas.

Caracterização da reestenose

A RIS clínica foi definida como a presença de sintomas de isquemia miocárdica ou provas funcionais detectoras de isquemia miocárdica positiva, após uma intervenção coronária percutânea, associada à comprovação de presença de uma nova estenose maior ou igual a 50% no local do vaso previamente tratado, intrastent ou nos cinco milímetros proximais ou distais, com necessidade de um novo procedimento de revascularização para a lesão-alvo.⁴

Fatores de risco, comorbidades e medicações

As características clínicas basais dos pacientes se limitaram às informações descritas nos prontuários. Foram analisados os antecedentes pessoais: infarto (IAM) prévio, cirurgia de revascularização do miocárdio (CRVM) prévia, fração de ejeção (FEVE) conhecida ao ecocardiograma (ECO), medicação em uso na admissão e os fatores de risco para doença cardiovascular: idade, sexo, hipertensão arterial (HAS), dislipidemia, diabetes melitus (DM), tabagismo, história familiar (HF) positiva para doença arterial coronariana (DAC) e insuficiência renal crônica não dialítica (IRC). A medicação avaliada foi o uso de ácido acetilsalicílico (AAS), tienopiridínico (clopidogrel), beta-bloqueador, inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueador do receptor da angiotensina II (BRA), nitrato, bloqueador do canal de cálcio e estatina.

Para indicar a presença da maior parte dos fatores de risco utilizou-se a morbidade referida. A HAS foi considerada se relatada pelo paciente ou em uso de medicação anti-hipertensiva; a dislipidemia foi positiva se relatada pelo paciente ou em uso de medicação hipolipemiante ou ainda por exame complementar realizado. Foi considerado DM quando em uso de medicação, com distinção entre os pacientes em uso de medicamentos hipoglicemiantes orais e insulina. O tabagismo foi considerado positivo para o paciente fumante regular até a data da coleta dos dados.

Aferida a creatinina basal dos pacientes, o nível elevado de creatinina foi considerado quando creatinina $\geq 1,5$ mg/dl. Foi considerada HF positiva quando parente de primeiro grau do sexo masculino que apresentou IAM com idade ≤ 55 anos e parente de primeiro grau do gênero feminino apresentou IAM com idade ≤ 65 anos. Além disso, foi analisado se o paciente internou-se pelo Sistema Único de Saúde (SUS) ou pela saúde suplementar.

Apresentação clínica e tratamento

Foram avaliadas as formas de apresentação clínica, o tempo médio para a ocorrência da RIS clínica, se a RIS ocorreu após implante de stent convencional (SNF) ou de stent farmacológico (SF), o tratamento realizado, as características angiográficas da RIS e os desfechos ocorridos em 12 meses da data de apresentação clínica.

A forma de apresentação foi classificada em seis categorias: assintomático com teste isquêmico positivo, insuficiência cardíaca (ICC), angina estável, angina instável (AI), infarto sem supra desnivelamento do segmento ST (IAMSSST) e infarto com supra desnivelamento do segmento ST (IAMCSST).

O tempo médio para RIS foi aferido em meses entre o tempo do implante do stent e apresentação clínica.

O tratamento realizado se dividiu em cinco tipos: intervenção percutânea (ICP) com implante de SNF, ICP com implante de SF, ICP com balão, CRVM e tratamento clínico.

Seguimento e Desfechos

Os desfechos primários foram os eventos cardíacos maiores (ECAM), definidos como: morte cardiovascular e IAM não fatal, com inclusão dos eventos peri-procedimentos. O desfecho secundário foi à combinação de AI documentada com necessidade de internação, revascularização do vaso alvo (RVA) e revascularização da lesão alvo (RLA).

O desfecho foi aferido inicialmente por contato telefônico feito no tempo de pelo menos um ano após o tratamento da RIS. Na presença de evento foi realizada uma visita

presencial. Todos os eventos foram confirmados com documentação, incluindo a revisão dos prontuários, exames laboratoriais e eletrocardiograma. No caso de óbito foi conferido o atestado de óbito. Na ocorrência de mais de um evento durante o seguimento foi considerado apenas o desfecho que ocorreu primeiro.

Os óbitos foram classificados como cardíacos e não cardíacos.¹⁸ O IAM não fatal foi definido pela presença de pelo menos dois dos seguintes critérios: quadro clínico de dor torácica, presença de nova onda Q patológica em duas ou mais derivações eletrocardiográficas contíguas ou elevação de marcadores de necrose miocárdica.¹⁸ Foi considerada como AI, a classe IIIB de Braunwald documentada, definida como angina instável primária, aguda com um ou mais episódios nas últimas 48 horas¹⁹ e com necessidade de internação hospitalar. Foi definido como RLA as reintervenções devido à recorrência da lesão dentro do stent implantado no procedimento-índice ou no segmento vascular, que incluía os cinco mm proximais e cinco mm distais ao stent. A RVA foi definida como reintervenção percutânea ou cirúrgica para revascularização do vaso tratado.

Análise angiográfica

A análise angiográfica foi realizada por dois hemodinamicistas independentes e experientes com um sistema digital previamente validado (Philips XCelera PACS, Amsterdam, Holanda) sem informações sobre o caso. Na ocorrência de discordância, foi feita a avaliação por um terceiro hemodinamicista, sendo considerada a classificação final.

Os dados angiográficos analisados foram a localização arterial da reestenose, a classificação da reestenose segundo Mehran,²⁰ o fluxo TIMI pré-procedimento,²¹ presença de lesões significativas (maior ou igual a 50% no tronco de coronária esquerda [TCE] ou maiores ou iguais a 70% em outros vasos) e a ventriculografia semiquantitativa.

A classificação de Mehran²⁰ divide a RIS em quatro tipos: tipo I - focal (<10 mm de comprimento), tipo II - difusa (>10 mm de comprimento, mas restrita ao stent), tipo III - proliferativa (>10 mm com invasão das margens do stent) e tipo IV - oclusiva (reestenose se apresenta como oclusão total).

O fluxo TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*)²¹ foi classificado em TIMI 0: sem opacificação após o ponto de obstrução, TIMI 1: sem opacificação da porção terminal do vaso (penetração sem perfusão), TIMI 2: opacificação completa do vaso porém em velocidade inferior a vasos adjacentes e TIMI 3: opacificação total do vaso em velocidade igual dos vasos adjacentes.

A ventriculografia semiquantitativa foi classificada em normal, disfunção leve, disfunção moderada e disfunção grave.

Análise estatística

As variáveis contínuas são apresentadas como médias \pm desvio padrão (DP) ou medianas (intervalo interquartil) e as variáveis categóricas como frequências (%). A normalidade da distribuição das variáveis contínuas foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As características clínicas e angiográficas dos pacientes com desfecho e sem desfecho foram comparadas com o teste qui-quadrado, exato de Fisher, teste t ou Mann-Whitney, de acordo com o tipo da variável e sua distribuição. O valor de p bicaudal <0,05 foi considerado significativo estatisticamente. A curva de sobrevivência acumulada foi feita com método de Kaplan-Meier e a taxa dos eventos foi comparada usando o teste de log-rank. A análise univariada e multivariada com o modelo de riscos proporcionais de Cox foi utilizada para determinar a contribuição das variáveis independentes. As variáveis que entraram no modelo proporcional de Cox final foram as que apresentaram $p < 0,10$ na análise univariada. Todas as análises foram realizadas com o SPSS versão 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Resultados:

A população do estudo consistiu de 110 pacientes com RIS clínica, seguidos por $19,5 \pm 10,2$ (mediana 19,7) meses, mínimo de 12 meses e máximo de 38 meses. (gráfico 1) As características clínicas e angiográficas gerais e dos grupos com e sem desfecho primário se encontram na tabela 1, ocorreu diferença estatística entre os grupos apenas em relação ao tratamento medicamento com nitrato ($p < 0,001$).

A amostra consistiu de 75 (68,2%) pacientes do sexo masculino, com média de idade de 61 (± 11), a idade mínima foi de 37 e a máxima de 87 anos. Em relação ao tratamento realizado, ocorreu o predomínio do implante de SF (40 pacientes, 36,4%), seguido do implante de SNF em 26 (23,6%), CRVM em 20 (18,2%), ICP por balão em 17 (15,5%) e tratamento clínico em sete (6,4%) (tabela2). A evolução dos pacientes submetidos à CRVM foi sem complicações em 17 dos casos, mas dois pacientes apresentaram IAM no pós-operatório e um acidente vascular cerebral. Não ocorreram óbitos hospitalares relacionados aos procedimentos de tratamento da RIS clínica.

Cinquenta e quatro (49,1%) pacientes eram de saúde suplementar e 56 (50,9%) do SUS. A análise do tipo de tratamento em relação ao SUS ou saúde suplementar mostrou que no SUS predominou o tratamento com SNF (21,8% vs. 1,8%), e na saúde suplementar predominou o tratamento com SF (34,5% vs. 1,8%).

A mediana do tempo entre o implante de stent e a RIS foi de 13,5 (4,7-55) meses e a mediana da FEVE foi de 54% (40-63%). Quanto ao tipo de RIS, predominou a RIS proliferativa (tipo III) em 38 (34,5%), seguida da RIS difusa (tipo II) em 36 (32,7%) dos casos.

A principal forma de apresentação clínica foi a síndrome coronariana aguda (SCA), que ocorreu em 69 pacientes (62,7%), com 50 (45,5%) dos pacientes com AI, seguido de 14

(12,8%) casos de IAMSSST e cinco (4,5%) de IAMCSST. Os demais pacientes se apresentaram com angina estável em 31 (28,2%) dos casos, assintomáticos com teste positivo e ICC em cinco (4,5%) casos cada. Em relação a forma de apresentação clínica e a origem do paciente (SUS ou saúde suplementar), a SCA ocorreu em 35,5% dos pacientes do SUS e em 27,3% dos de saúde suplementar ($p=0,643$).

O desfecho foi aferido em todos os pacientes e não ocorreram perdas. Dezoito (16,4%) pacientes tiveram ECAM, com IAM não fatal em 13 (11,8%) e óbito cardiovascular em seis (5,5%) dos casos. Um paciente apresentou dois eventos primários, foi considerado o que ocorreu primeiro. O desfecho secundário ocorreu em 24 (21,8%) casos, com 13 (11,8%) de angina instável com necessidade de reinternação e a RVA e RLA em 11 (10%) dos pacientes. (tabela 2).

Durante o seguimento ocorreram seis (5,5%) óbitos e 13 (11,8%) IAM não fatais. Todos os óbitos foram cardiovasculares, não ocorreram óbitos relacionados aos procedimentos de intervenção cirúrgica ou percutânea e dois infartos ocorreram após CRVM e um após ICP.

Os SNF ocorreram em 98 (89,1%) e o SF em 12 (10,9%), sendo que no grupo de pacientes com desfecho primário, 13 (72,2%) tiveram RIS em SNF e cinco (27,8%) RIS em SF e no grupo com desfecho secundário 20 (83,3%) RIS em SNF e quatro (16,7%) RIS de SF.

As características clínicas e angiográficas iniciais do grupo de pacientes com e sem desfecho secundário se encontram na tabela 3.

As variáveis selecionadas na análise univariada foram a RIS em SF (HR=4,36; IC 95% 1,53- 12,41; $p=0,006$), o tratamento clínico da RIS (HR=6,71; IC 95% 1,90- 23,7; $p=0,003$) e o DM insulino-dependente (HR=2,71; IC 95 % 0,96- 7,63; $p= 0,058$) e o gênero masculino (HR=0,38; IC 95% 0.15- 0.97; $p=0,043$). Na análise multivariada, a RIS em SF (HR=4,36; IC

95% 1,44- 12,85 $p=0,009$) e o tratamento clínico da RIS (HR=10,66; IC 95 % 2,53- 44,87; $p=0,001$) permaneceram como fatores de risco independentes para morte ou IAM não fatal. (ECAM) (tabela 4, gráfico 2 e 3).

Em relação ao desfecho secundário, na análise univariada foram selecionados o tratamento clínico da RIS (HR=6,46; IC 95 % 1,22- 34,00; $p=0,028$) e tratamento da RIS com SNF (HR=4,18; IC 95 % 1,46-11,89; $p=0,007$). Esses fatores permaneceram na análise multivariada como preditores independentes de risco para desfecho combinado de AI com reinternação, RVA e RLA, com o tratamento clínico da RIS (HR=6,29; IC 95 % 1,35- 29,38; $p=0,019$) e o tratamento da RIS com SNF (HR=4,08; IC 95 % 1,75- 9,48; $p=0,001$) (tabela 4, gráfico 4)

Discussão

Em um contexto de prática clínica rotineira, este estudo demonstrou, no seguimento tardio de pacientes com diagnóstico da RIS clínica, um aumento do risco de morte ou IAM não fatal naqueles nos quais a RIS ocorreu em SF e nos que permaneceram em tratamento clínico. Além disto, observou-se aumento do risco de AI com reinternação ou de revascularização nos pacientes tratados com novo implante de SNF e nos que permaneceram em tratamento clínico.

Em nosso estudo, a principal forma de apresentação clínica encontrada foi a SCA, tanto no grupo geral (62,7%), quanto nos pacientes com desfechos primário (61,1%) e secundário (70,8 %), com predomínio da AI em ambos os grupos, seguido pelo IAMSSST e IAMCSST. Estudos anteriores já haviam demonstrado que a RIS clínica não é um evento benigno, apresentando-se como IAM ou AI na maioria dos casos, tanto para o SNF como para o SF.^{7,16,17,21} Embora a apresentação como SCA tenha sido associada a maior incidência de eventos cardiovasculares adversos, reestenose angiográfica e novos procedimentos de

revascularização em estudos prévios,²²⁻²⁴ em nosso estudo, tal associação não foi encontrada, talvez pela amostra pequena.

Na amostra avaliada, ocorreu predomínio da classificação angiográfica da RIS de padrão proliferativo- tipo III (34,5%), seguido pelo padrão difuso - tipo II (32,7%). Embora seja descrito que a classificação angiográfica da RIS segundo Mehran¹⁵ tem importância prognóstica e implicações terapêuticas, pois a taxa de recorrência da reestenose está condicionada pelo padrão angiográfico, com maiores taxas de nova revascularização nas lesões difusas- tipo II (em torno de 34,5%) e nas lesões proliferativas- tipo III (em torno de 50%), não encontramos relação entre o padrão angiográfico e o desfecho primário ou secundário.

Um dos achados mais significativos deste estudo é a constatação de maior risco de morte (HR=4,36) ou novo IAM não fatal (HR=4,36) em pacientes com RIS clínica em SF, quando comparados aos SNF, mesmo após análise multivariada. Este achado é relevante, já que a principal vantagem dos SF é reduzir as taxas de RIS e de nova revascularização, o que ampliou, nos últimos anos, as indicações da ICP com abordagem de lesões mais complexas e em pacientes com mais comorbidades.^{11,25} Já foi reconhecido em estudos anteriores que a RIS de SF representa maior gravidade, com elevadas taxas de ECAM e de novas intervenções, pela maior dificuldade em sua abordagem.^{26,27} Seu tratamento ainda não está definido, com uma série de opções disponíveis: ICP com balão, implante de SNF, SF com mesmo fármaco ou com fármaco diferente, balão farmacológico e CRVM.²⁸⁻³² Dessa forma, embora menos frequente, sua ocorrência está associada a piores desfechos em relação a RIS de SNF.³³⁻³⁵

Nos SF há um atraso na endotelização e persiste o processo inflamatório causado pela droga anti-proliferativa, com a RIS ocorrendo mais tardiamente, em torno de 12 meses após o implante.¹¹ Novos estudos clínicos e histológicos com SF têm demonstrado evidências de um

crescimento neointimal contínuo e tardio por um processo de hiperplasia neointimal associado a alterações ateroscleróticas no local do stent, denominado de neoaterosclerose.³⁶

A permanência em tratamento clínico após o diagnóstico de RIS clínica, quando comparado às outras formas de tratamento, esteve associado a elevado risco de desfechos desfavoráveis: um risco maior que dez vezes (HR=10,62) de morte ou novo IAM do que as outras formas de tratamento e seis vezes maior (HR=6,28) para a ocorrência de AI com reinternação ou nova revascularização (RVA e RLA). Os sete (6,4%) pacientes após diagnóstico da RIS que permaneceram em tratamento clínico, não foram submetidos a novo procedimento de revascularização por impossibilidade técnica. Nossos resultados corroboram os achados de *Gottschall et al.*,³⁷ que descreveram que os pacientes com RIS clínica não tratados com um novo procedimento de revascularização, e que permaneceram em tratamento clínico, em longo prazo apresentaram maiores taxas de ECAM (morte, IAM e CRVM), que em comparação com os pacientes foram submetidos a nova revascularização.

Em relação ao tratamento da RIS clínica e os eventos secundários, tivemos uma inferioridade do tratamento com SNF ou clínico contra o implante de SF, balão ou tratamento cirúrgico. O tratamento da RIS clínica com SNF esteve associado com um risco quatro vezes maior (HR=4,08) de AI com reinternação ou de nova revascularização (RVA e RLA) em relação aos outros tratamentos. Estes resultados estão em concordância com o estado da arte da cardiologia intervencionista, já que a principal vantagem do SF é exatamente a prevenção de novas intervenções.

O perfil dos pacientes que permaneceram em tratamento clínico não difere muito dos pacientes do grupo geral, com média de idade 58,86 ($\pm 5,6$) anos, predomínio do sexo masculino (85,7%), todos eram HAS e dislipidêmicos, tabagismo em 28,6% casos, DM insulino-dependente em 42,9%, CRVM prévio em 14,3%. A apresentação como SCA neste

grupo ocorreu em 71,4 % dos pacientes com 57,1% como AI e 14,3% como IAMSSST. Não ocorreu apresentação clínica como IAMCSST. No entanto, ao analisarmos a presença de IAM prévio, vemos que ele ocorreu em 71,4% dos pacientes deste grupo, o que difere do grupo geral, e que 71,4% dos pacientes que tiveram essa forma de tratamento eram do SUS, porém sem significância estatística.

A escolha da angina instável IIIB de Braunwald com necessidade de internação como desfecho secundário, deve-se a maior gravidade da mesma, com maior taxa de eventos cardíacos adversos em longo prazo,^{38,39} e a possibilidade de documentação dos eventos com a internação dos pacientes.

Uma peculiaridade do nosso estudo é a diferença na utilização do tipo de stent (SF e SNF) para tratamento da RIS clínica de acordo com a origem do paciente, proveniente do sistema público de saúde (SUS) ou da saúde suplementar. A maioria dos pacientes com RIS tratados com SNF era do SUS (21,8% vs. 1,8%), enquanto que os tratados com SF a maioria era de saúde suplementar (34,5% vs. 1,8%). Os dois pacientes do SUS tratados com SF foram devido a mandato judicial. Tal diferença traduz o fato de os SF não estarem disponíveis para os pacientes do SUS, que são responsáveis por 80% das ICP realizados no Brasil,⁴⁰ apesar de estar estabelecido na literatura que o implante de novo SNF não é a melhor opção no tratamento da RIS clínica.²⁸⁻³⁰ Nosso trabalho fornece mais subsídios para o conhecimento das complicações após o implante do stent em nosso meio e podem auxiliar nas decisões dos gestores de saúde quanto ao tratamento da doença coronariana.

O presente estudo apresenta limitações relacionadas ao seu caráter observacional e por ter sido realizado num único centro, com número pequeno de pacientes e eventos, o que justifica intervalo de confiança amplo. Entretanto, como ressaltado anteriormente, são

escassas as informações sobre o curso evolutivo após a RIS clínica, de modo que nossos resultados contribuem para o conhecimento nesta área.

Em conclusão, constatamos que, em nossa amostra, a principal forma de apresentação da RIS clínica é a SCA. No acompanhamento clínico em longo prazo, foram preditores de eventos cardíacos maiores a permanência em tratamento clínico e a RIS clínica em SF. O tratamento da RIS clínica com implante de SNF e a permanência em tratamento clínico foram preditores de AI com necessidade de internação e nova revascularização. A RIS clínica representa, ainda, um grande desafio na prática médica, com necessidade de realização de novos estudos para se reconhecer os preditores de risco e melhores formas de abordagem terapêutica.

Tabela 1. Características clínicas e angiográficas na apresentação dos pacientes com RIS clínica com e sem desfecho primário

	Todos pacientes (n=110)	Com desfecho (n= 18)	Sem desfecho (n= 92)	P
Idade (anos)	61 ± 11	61± 12	61± 10	0,93
Gênero masculino	75 (68,2)	9 (50,0)	66 (71,7)	0,70
SUS	56 (50,9)	10 (55,6)	46 (50,0)	0,66
Reestenose SF	12 (10,9)	5 (27,8)	7 (7,6)	0,26
Tempo RIS (meses)*	13,5 (4,7-55)	11,0 (5-28)	20 (4-65)	0,79
Apresentação Clínica				
ICC	5 (4,5)	2 (11,1)	3 (3,3)	
Assintomático e teste positivo	5 (4,5)	0	5 (5,4)	
Angina Estável	31(28,2)	5 (27,8)	26 (28,3)	0,93
Angina Instável	50 (45,5)	7 (38,9)	43 (46,7)	
IAMSSST	14 (12,8)	4 (22,2)	10 (10,9)	
IAMCSST	5 (4,5)	0	5 (5,4)	
Hipertensão	98 (89,1)	18 (100)	80 (87)	0,21
Dislipidemia	100 (90,9)	17 (94,4)	83 (90,2)	0,77
Tabagismo	15 (13,6)	2 (11,1)	13 (14,1)	0,72
Diabetes melitus (DM)	40 (36,4)	9 (50)	61 (33,7)	0,18
DM insulina	17 (15,5)	5 (27,8)	12 (13)	0,15
Creatinina basal (mg/dl)	1,0 (0,8-1,2)	1,0 (0,8-1,2)	1,1 (0,8-1,15)	0,84
Creatinina ≥ 1,5mg/dl	9 (8,2)	3 (16,7)	6 (6,5)	0,12
IAM prévio	68 (61,8)	14 (77,8)	54 (58,7)	0,19
CRVM prévio	18 (16,4)	3 (16,7)	15 (16,3)	0,97
HF positiva	23 (20,9)	5 (27,8)	18 (19,6)	0,52
FEVE (%)	54 (40-63)	45 (38-63)	57 (40-63)	0,36
Tratamento da reestenose				
CRVM	20 (18,2)	2 (11,1)	18 (19,6)	
ICP SF	40 (36,4)	6 (33,3)	34 (37)	
ICP SNF	26 (23,2)	4 (22,2)	22 (23,9)	0,37
ICP balão	17 (15,5)	3 (16,7)	14 (15,2)	
Tratamento clínico	7 (6,4)	3 (16,7)	4 (4,3)	
Localização arterial RIS				
Descendente Anterior	58 (52,7)	10 (55,6)	48 (52,2)	
Circunflexa	20 (18,2)	4 (22,2)	16 (17,4)	0,76
Coronária Direita	30 (27,3)	4 (22,2)	26 (28,3)	
Tronco Coronária Esquerda	2 (1,8)	0	2 (2,2)	
TIMI fluxo pré procedimento				
TIMI 0 ou 1	12 (10,9)	18 (11,1)	10 (10,9)	
TIMI 2	13 (11,8)	4 (22,2)	9 (9,8)	0,37
TIMI 3	85 (77,3)	12 (66,7)	73 (79,3)	
Tipo de RIS†				
Focal	25 (22,7)	4 (22,2)	21 (22,8)	
Difusa	36 (32,7)	5 (27,8)	31 (33,7)	0,95
Proliferativa	38 (34,5)	7 (38,9)	31 (33,7)	
Oclusiva	11 (10,0)	2 (11,1)	9 (9,8)	
FEVE semiquantitativa				
VE normal	12 (10,9)	1 (5,6)	11 (12,0)	
VE disfunção leve	20 (18,2)	5 (27,8)	15 (16,5)	0,64
VE disfunção moderada	34 (30,9)	4 (22,2)	30 (32,6)	

VE disfunção grave	36 (32,7)	7 (38,9)	29 (31,5)	
Outros vasos \geq 70†	46 (41,8)	8 (44,4)	38 (41,3)	0,80
Medicação após tto RIS				
AAS	109 (99,1)	18 (100)	91 (98,9)	0,65
Clopidogrel	98 (82,7)	17 (94,4)	74 (80,4)	0,19
Beta-bloqueador	91 (82,7)	14 (77,8)	77 (83,7)	0,51
IECA	43 (39,1)	7 (38,9)	36 (39,1)	0,98
BRA	28 (25,5)	3 (16,7)	25 (27,2)	0,55
Bloqueador canal cálcio	7 (6,4)	1 (5,6)	6 (6,5)	0,89
Nitrato	17 (15,5)	9 (50)	8 (8,7)	0,00
Estatina	109 (99,1)	18 (100)	91 (98,9)	0,65

Variáveis quantitativas são apresentadas como médias e \pm desvio padrão, mediana (intervalo interquartil) e variáveis qualitativas apresentadas como número absoluto (%). * tempo entre o implante do stent e a apresentação da RIS. † Classificação da reestenose segundo Mehran. ‡ Outros vasos além da artéria com reestenose com lesão \geq 70%. ECAM- Eventos cardiovasculares maiores; SUS- Sistema Único de Saúde; DM- diabetes melitus; RIS- reestenose intrastent; IAM- infarto agudo do miocárdio; CRVM- cirurgia de revascularização do miocárdio; HF- história familiar; FEVE- fração de ejeção; ICP- intervenção coronariana percutânea; SF- stent farmacológico, SNF- stent convencional; IAMCSST- infarto agudo do miocárdio com supra desnivelamento do segmento ST; IAMSSST- infarto agudo do miocárdio sem supra desnivelamento do segmento ST; TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) fluxo; VE- ventrículo esquerdo; tto- tratamento; AAS- ácido acetilsalicílico; IECA- inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA- bloqueador receptor da angiotensina II.

Tabela 2. Desfecho dos pacientes com RIS clínica em pelo menos 12 meses de seguimento

Desfechos	N(%)
Desfecho Primário*(ECAM)	18 (16,4)
IAM não fatal	13 (11,8)
IAM Q	4
IAM não Q	9
Óbito cardiovascular	6 (5,5)
Desfecho Secundário†	24 (21,8)
RVA	11 (10)
RLA	3 (2,7)
RVA+RLA	11 (10)
Angina Instável c/ reinternação	13 (11,8)

*A soma dos desfechos primários individuais é 19, 18 pacientes tiveram eventos e um paciente teve dois eventos. †A soma dos desfechos secundários individuais é 27, três pacientes tiveram dois eventos, RVA e RLA. As variáveis qualitativas apresentadas como número (%). RIS- reestenose intrastent; ECAM- Eventos Cardíacos Maiores; IAM- infarto agudo do miocárdio; IAM Q- infarto agudo do miocárdio Q; IAM não Q- infarto agudo do miocárdio não Q, RLA- revascularização da lesão alvo; RVA- revascularização vaso alvo; RVA+RLA- revascularização do vaso alvo+ revascularização da lesão alvo.

Tabela 3. Características clínicas e angiográficas na apresentação dos pacientes com RIS clínica com e sem desfecho secundário

	Todos pacientes (n=110)	Com desfecho (n= 24)	Sem desfecho (n= 86)	P
Idade (anos)	61 ± 11	61± 12	61± 10	0,93
Gênero masculino	75 (68,2)	16 (66,7)	59 (68,6)	0,85
SUS	56 (50,9)	16 (66,7)	40 (46,5)	0,08
Reestenose SF	12 (10,9)	4 (16,7)	8 (9,3)	0,24
Tempo RIS (meses)*	13,5 (4,7-55)	11 (5,0-28)	20 (4,0-65)	0,79
Apresentação Clínica				
ICC	5 (4,5)	1 (4,2)	4 (4,7)	
Assintomático e teste positivo	5 (4,5)	1 (4,2)	4 (4,7)	
Angina Estável	31(28,2)	5 (20,8)	26 (30,2)	0,87
Angina Instável	50 (45,5)	11 (45,8)	39 (45,3)	
IAMSSST	14 (12,8)	4 (16,7)	10 (11,6)	
IAMCSST	5 (4,5)	2 (8,3)	3 (3,5)	
Hipertensão	98 (89,1)	23 (95,8)	75 (87,2)	0,21
Dislipidemia	100 (90,9)	24 (100)	76 (88,4)	0,31
Tabagismo	15 (13,6)	2 (11,1)	13 (14,1)	0,72
Diabetes melitus (DM)	40 (36,4)	9 (50,0)	61 (33,7)	0,18
DM insulina	17 (15,5)	5 (27,8)	12 (13,0)	0,15
Creatinina basal (mg/dl)	1.0 (0,8-1,2)	1.0(0,8-1,2)	1.0 (0,8-1,1)	0,84
Creatinina ≥1,5 mg/dl	9 (8,2)	3 (16,7)	6 (6,5)	0,12
IAM prévio	68 (61,8)	15 (62,5)	53 (61,6)	0,93
CRVM prévio	18 (16,4)	5 (20,8)	13 (15,1)	0,53
HF positiva	23 (20,9)	7 (29,2)	16 (18,6)	0,26
FEVE (%)	54 (40-63)	45 (38-63)	57 (40-63)	0,36
Tratamento da reestenose				
CRVM	20 (18,2)	2 (8,3)	18 (20,9)	
ICP SF	40 (36,4)	5 (20,8)	35 (40,7)	
ICP SNF	26 (23,2)	12 (50,0)	14 (16,3)	0,01
ICP balão	17 (15,5)	3 (12,5)	14 (16,3)	
Tratamento clínico	7 (6,4)	2 (8,3)	5 (5,8)	
Localização arterial RIS				
Descendente Anterior	58 (52,7)	7 (29,2)	51 (59,3)	
Circunflexa	20 (18,2)	6 (25)	14 (16,3)	0,03
Coronária Direita	30 (27,3)	11 (45,8)	19 (22,1)	
Tronco Coronária Esquerda	2 (1,8)	0	2 (2,3)	
TIMI fluxo pré procedimento				
TIMI 0 ou 1	12 (10,9)	1 (4,2)	11 (12,8)	
TIMI 2	13 (11,8)	2 (8,3)	11 (12,8)	0,36
TIMI 3	85 (77,3)	21 (87,5)	64 (74,4)	
Tipo de RIS†				
Focal	25 (22,7)	4 (16,7)	21 (24,4)	
Difusa	36 (32,7)	12 (50,0)	24 (27,9)	0,20
Proliferativa	38 (34,5)	7 (29,2)	31 (36,0)	
Oclusiva	11 (10,0)	1 (4,2)	10 (11,6)	
FEVE semiquantitativa				
VE normal	12 (10,9)	3 (12,5)	9 (10,5)	
VE disfunção leve	20 (18,2)	6 (25,0)	14 (16,3)	0,55
VE disfunção moderada	34 (30,9)	9 (37,5)	25 (29,1)	
VE disfunção grave	36 (32,7)	5 (20,8)	31 (36,0)	

Variáveis quantitativas são apresentadas como médias e \pm desvio padrão, mediana (intervalo interquartil) e variáveis qualitativas apresentadas como número absoluto (%). * tempo entre o implante do stent e a apresentação da RIS. † Classificação da reestenose segundo Mehran. RIS- reestenose intrastent; ECAM- Eventos cardiovasculares maiores; SUS- Sistema Único de Saúde; DM- diabetes melitus; RIS- reestenose intrastent; IAM- infarto agudo do miocárdio; CRVM- cirurgia de revascularização do miocárdio; HF- história familiar; FEVE- fração de ejeção; ICP- intervenção coronariana percutânea; SF- stent farmacológico, SNF- stent convencional; IAMCSST- infarto agudo do miocárdio com supra desnivelamento do segmento ST; IAMSSST- infarto agudo do miocárdio sem supra desnivelamento do segmento ST; TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) fluxo; VE- ventrículo esquerdo.

Tabela 4. Análise univariada e multivariada com modelo de risco proporcional de Cox do risco de desfecho primário (ECAM) e secundário nos pacientes com RIS clínica

	Univariada			Multivariada		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Desfecho primário						
Gênero masculino	0,38	0,15- 0,97	0,043	0,38	0,13-1,05	0,62
DM insulina	2,71	0,96- 7,63	0,058	1,18	0,38-3,61	0,768
Reestenose em SF	4,36	1,53- 12,41	0,006	4,36	1,44- 12,85	0,009
Tratamento clínico da RIS*	6,71	1,90- 23,7	0,003	10,66	2,53- 44,87	0,001
Desfecho secundário						
Tratamento clínico da RIS*	6,46	1,22- 34,00	0,028	6,29	1,35- 29,38	0,019
Tratamento da RIS com SNF*	4,18	1,46- 11,89	0,007	4,08	1,75- 9,48	0,001

DM- diabetes mellitus; RIS- reestenose intrastent; SF- stent farmacológico; SNF- stent não farmacológico. * Ajustado pelas outras forma de tratamento.

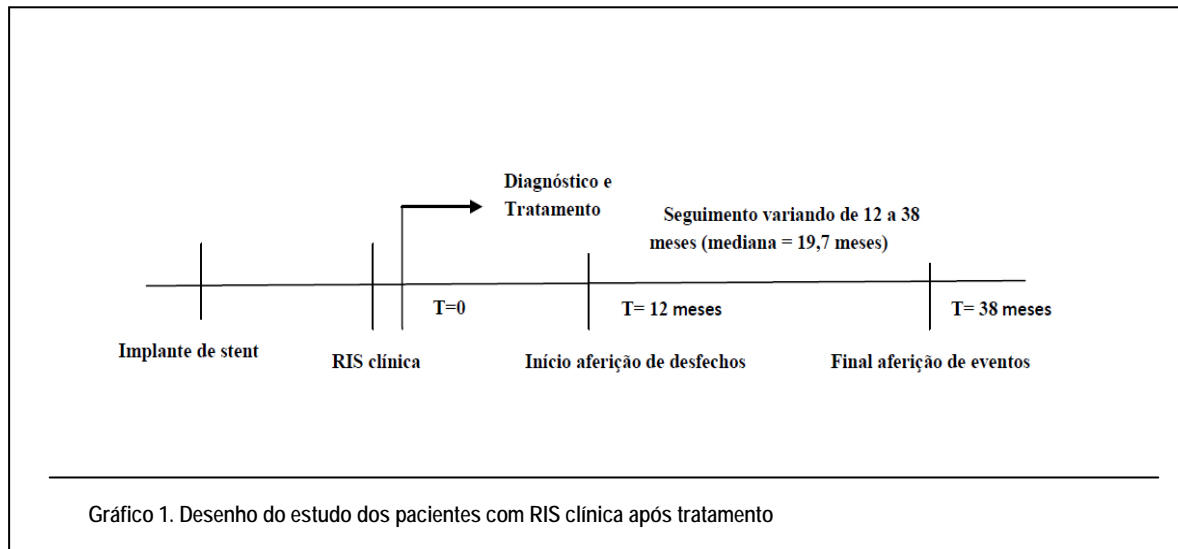
Gráficos

Gráfico 1. Desenho do estudo dos pacientes com RIS clínica após tratamento.

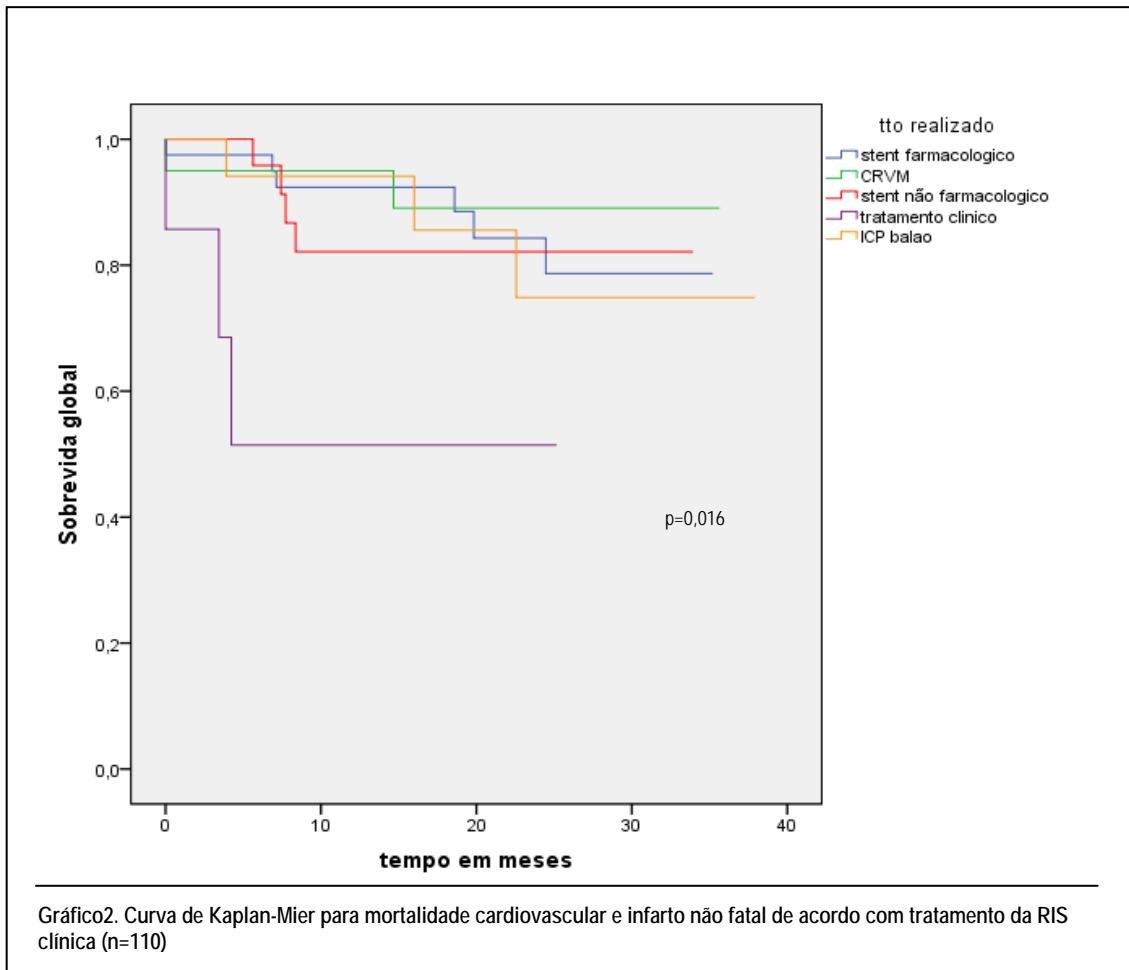
Gráfico 2. Curva de Kaplan-Mier para mortalidade cardiovascular e infarto não fatal de acordo com tratamento da RIS clínica.

Gráfico 3. Curva de Kaplan-Mier para mortalidade cardiovascular e infarto não fatal de acordo com RIS clínica em stent farmacológico

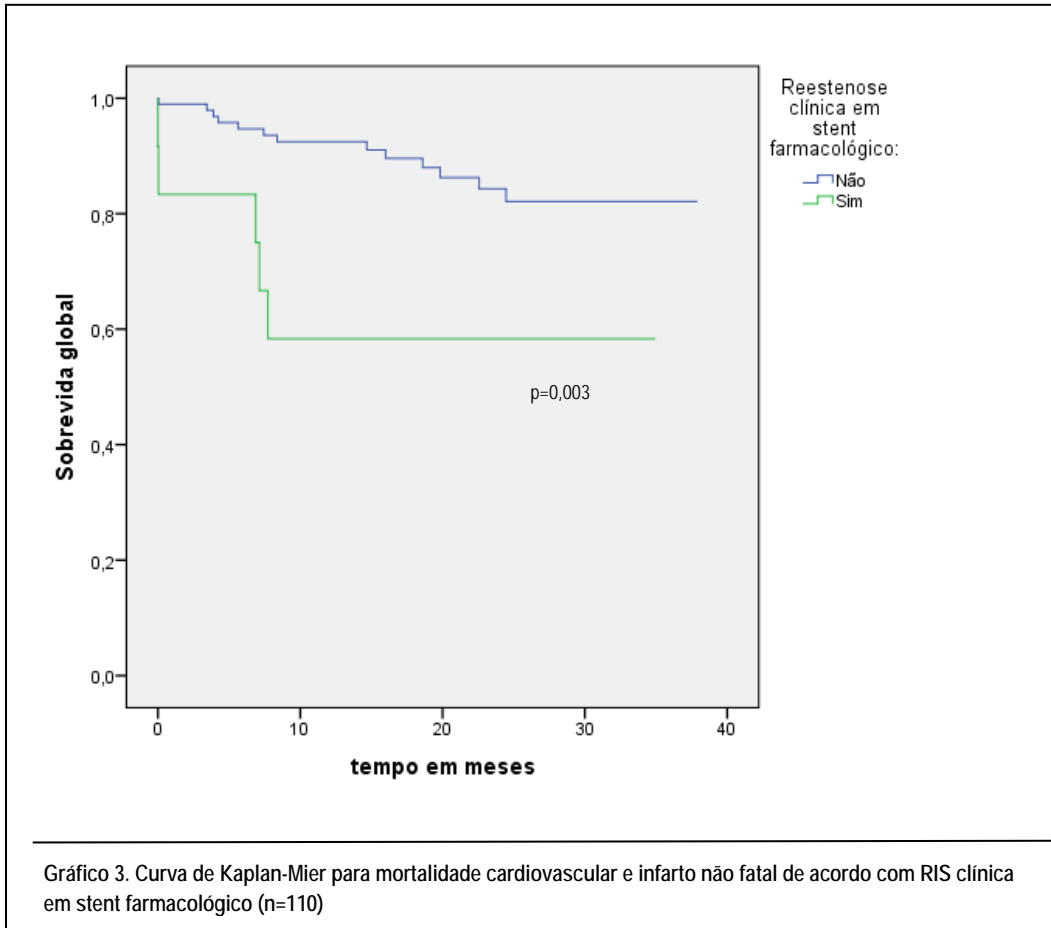
Gráfico 4. Curva de Kaplan-Mier para RVA, RLA e AI de acordo com tratamento da RIS clínica.



RIS- reestenose intrastent; T- tempo.



Tto realizado- tratamento realizado; CRVM- cirurgia de revascularização do miocárdio; ICP- intervenção coronariana.



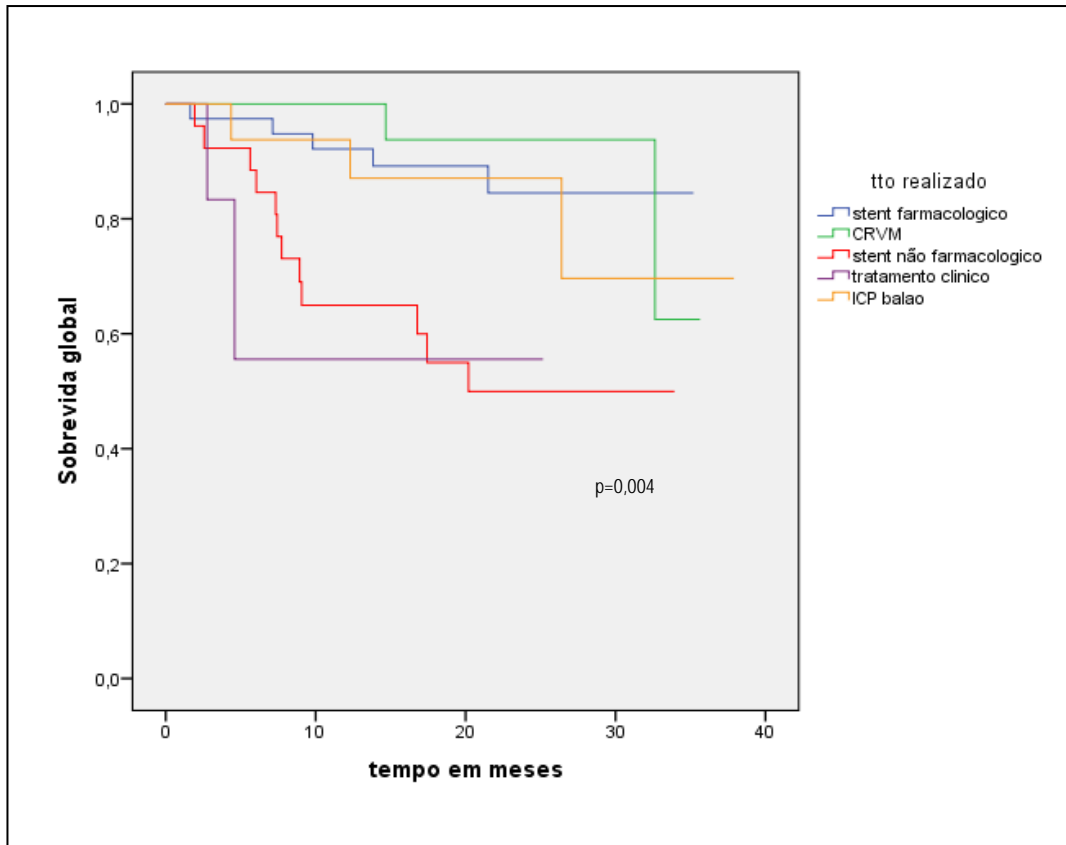


Gráfico 4. Curva de Kaplan-Meier para RVA, RLA e AI de acordo com tratamento da RIS clínica (n=110)

AI- angina instável; RVA- revascularização vaso alvo; RLA- revascularização da lesão alvo; tto realizado- tratamento realizado; ICP- intervenção coronariana percutânea; CRVM- cirurgia de revascularização do miocárdio.

Referencias bibliográficas

- 1-Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneji F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *New Engl J Med* 1994; 331: 489-495.
- 2-De Labriolle A, Bonello L, Lemesle G, Steinberg DH, Roy P, Xue Z, et al. Clinical presentation and outcome of patients hospitalized for symptomatic in-stent restenosis treated by percutaneous coronary intervention: Comparison between drug-eluting stents and bare metal stents. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009; 102(3): 209-17.
- 3- Hoffman R, Mintz GS, Dussailant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, et. al. Patterns and Mechanisms of In-Stent Restenosis. A Serial Intravascular Ultrasound Study Group. *Circulation* 1996; 94: 1247-54.
- 4- Kuntz RE, Baim DS. Defining coronary restenosis: newer clinical and angiographic paradigms. *Circulation* 1993; 88: 1310-23.
- 5- Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, 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(8): 496-501.
- 6- Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C, 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(9129): 673-81.
- 7- Baine KR, Norris CM, Graham MM, Ghali WA, Knudtson ML, Welsh RC, APPROACH investigators. Clinical in-stent restenosis with bare metal stents: Is it truly a benign phenomenon? *Int J Cardiol* 2008; 128(3): 378-82.
- 8- Cohen DJ, Houser F, Mack M, Simon AW, Battaglia SL, Tarkington LG, et al. Practice and outcomes of percutaneous coronary intervention in the community before drug-eluting stents: a report from the HCA database. *J Invasive Cardiol* 2003; 15(3): 121-7.
- 9- Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Carrozza JP, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40(12): 2082-9.
- 10- Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (2): 183-93.
- 11- Dangas G, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz G, Mehran R. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(23): 1897-1907.
- 12- Farooq V, Gogas BD, Serruys PW. Restenosis Delineating the Numerous Causes of Drug-Eluting Stent Restenosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4: 195-205.

13-Lemos PA, van Mieghem CA, Arampatzis CA, Hoye A, Ong AT, McFadden E, et al. Post-sirolimus-eluting stent restenosis treated with repeat percutaneous intervention: late angiographic and clinical outcomes. *Circulation* 2004;109:2500-02.

14-Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH, et al. E-SIRIUS Investigators. *Sirolimus*-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomized controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003; 362(9390):1093-9.

15-Schampaert E, Cohen EA, Schlüter M, et al. C-SIRIUS Investigators. The Canadian study of the *sirolimus*-eluting stent in treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(6):110-5.

16-Chen MS, John JM, Chew DP, Lee DS, Ellis SG, Bhatt DL. Bare metal stent restenosis is not a benign entity. *Am Heart J* 2006; 151:1260-1264.

17-Nayak AK, Kawamura A, Nesto RW, Davis G, Jarbeau J, Pyne CT, et al. Myocardial Infarction as a presentation of clinical in-stent restenosis. *Circulation Journal* 2006; 70:1026-1029.

18- Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Clinical End Points in Coronary Stent Trials: a Case for Standardized Definitions. *Circulation* 2007; 115(17):2344-2351.

19- Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989; 80: 410-414.

20-Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Salter LF, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long term outcome. *Circulation* 1999; 100: 1872-8.

21-Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987; 76: 142-54.

21- Walters DL, Harding SA, Walsh CR, Wong P, Pomerantsev E, Jang IK, M. Acute coronary syndromes is a common clinical presentation of in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2002;89:491-4.

22-Assali AR, Moustapha A, Sdringola S, Denktas AE, Willerson JT, Holmes DR Jr, et al. Acute coronary syndrome may occur with in-stent restenosis and is associated with adverse outcomes (the PRESTO trial). *Am J Cardiol* 2006; 98 (6):729-33.

23-Ogita M, Miyauchi K, Kurata T, Yokoyama K, Dohi T, Tuboi S, et al. Clinical impact of angiographic restenosis after bare-metal stent implantation on long-term outcomes in patients with coronary artery disease. *Circ J* 2011; 75:2566-2572.

24- Garg S, Serruys PW. Coronary Stents-Current Status. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(10):S1-S42.

- 25- Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, Waliszewski M, Ohlow M, Brugger A, et al. A Randomized, Multicenter, Single-Blinded Trial Comparing Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty With Plain Balloon Angioplasty in Drug-Eluting Stent Restenosis- The PEPCAD-DES Study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 (15):1377-82.
- 26- Latib A, Mussardo M, Lelasi A, Tarsia G, Godino C, Al-Lamee R, et al. Long-term outcomes after the percutaneous treatment of drug-eluting stent restenosis. *J Am Coll Cardiol Intv* 2011; 4:155– 64.
- 27- Steinberg DH, Gaglia MA, Slottow TL, Roy P, Bonello L, de Labriolle A, et al. Outcome differences with the use of drug-eluting stents for the treatment of in-stent restenosis of bare-metal stents versus drug-eluting stents. *Am J Cardiol* 2009; 103:491–5.
- 28- Mattos LA, Lemos Neto PA, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Sousa AGMR, Devito FS, et al. Diretrizes da SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA-Intervenção Coronária Percutânea e Métodos Adjuntos Diagnósticos em Cardiologia Intervencionista(II Edição-2008). *Arq Bras Cardiol.* 2008; 91(6 supl.1):1-58.
- 29- Writing Committee Members, Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention : A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2011; 124:e574-e651.
- 30- Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31: 2501-55.
- 31- Douglas JR JS. Drug-eluting stent restenosis. A need for new technology? *J Am Coll Cardiol Intervent* 2012 ; 5 (7) : 738-40.
- 32- Stefanini GG, Holmes DR. Drug-Eluting Coronary-Artery Stents. *N Engl J Med* 2013; 368(3):254-265.
- 33- Whan Lee C, Kim SH, Suh J, Park DW, Lee SH, Kim YH, et al. Long-Term Clinical Outcomes After Sirolimus-Eluting Stent Implantation for Treatment of Restenosis Within Bare-Metal Versus Drug-Eluting Stents. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2008 71(5):594–598.
- 34- Kastrati A, Byrne R. New Roads, New Ruts: Lessons From Drug-Eluting Stent Restenosis. *J. Am. Coll. Cardiol. Intv.* 2011; 4:165-167.
- 35- Ishikawa K, Aoyama Y, Hirayama H. Management of drug-eluting stent restenosis. *J Invasive Cardiol.* 2012; 24(4):178-82.
- 36- Park SJ, Kang SJ, Virmani R, Nakano M, Ueda Y. In-Stent Neointimal Hyperplasia: A Final Common Pathway of Late Stent Failure . *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(23): 2051-2057.

37-Gottschall CAM, Sarmiento-Leite R, Welter D, de Quadros AS. Resultados clínicos de pacientes com reestenose intrastent não tratada com novo procedimento de revascularização. *Rev Bras Cardiol Invasiva* 2010; 18(4): 419-23.

38-van Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PM. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(6):1286-92.

39-Rizik DG, Healy S, Margulis A, Vandam D, Bakalyar D, Timmis G, et al. A new clinical classification for hospital prognosis of unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 75(15):993-7.

40-Piegas LS, Haddad Nagib. Intervenção Coronariana Percutânea no Brasil. Resultados do Sistema Único de Saúde. *Arquivos Brasileiro de Cardiologia* 2011; 96 (4): 317-324.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O artigo apresentado traz dados relevantes sobre a RIS clínica num contexto de prática clínica rotineira. A maioria dos pacientes se apresentou sintomática, com predomínio da SCA, seguida da angina estável, o que mostra a importância deste grupo. No grupo de pacientes com RIS clínica em SF ocorreu maior risco de morte ou IAM, o que é um achado relevante. A forma de tratamento com implante de SNF e a permanência em tratamento clínico esteve relacionada com os desfechos. O tratamento da RIS clínica com SNF não faz parte das recomendações das sociedades de cardiologia clínica e intervencionista por termos opções terapêuticas mais eficientes. Ao analisarmos o tratamento da RIS clínica, no contexto da realidade brasileira, vemos que esta forma de abordagem ainda é empregada em função das limitações do arsenal terapêutico oferecido pelo SUS, mesmo estando associada à necessidade de novos procedimentos de revascularização e de reinternação por angina instável. Dessa forma, nosso trabalho fornece mais subsídios para o conhecimento das complicações após o implante de stent coronário em nosso meio e podem auxiliar nas decisões dos gestores de saúde quanto ao tratamento oferecido aos pacientes que se apresentam com RIS clínica.

5. ANEXOS

Anexo A- Folha de aprovação do comitê de ética em pesquisa

Andamento do projeto - CAAE - 0397.0.203.203-11				
Título do Projeto de Pesquisa				
Reestenose de stent coronariano seguimento por 12 meses com análise de desfecho clínico				
Situação	Data Inicial no CEP	Data Final no CEP	Data Inicial na CONEP	Data Final na CONEP
Aprovado no CEP	20/07/2011 15:42:41	01/09/2011 13:55:55		
Descrição	Data	Documento	Nº do Doc	Origem
2 - Recebimento de Protocolo pelo CEP (Check-List)	20/07/2011 15:42:41	Folha de Rosto	0397.0.203.203-11	CEPV
3 - Protocolo Aprovado no CEP	01/09/2011 13:55:55	Folha de Rosto	397/11	CEP
1 - Envio da Folha de Rosto pela Internet	04/07/2011 15:48:20	Folha de Rosto	FR444140	Pesquisador

Anexo B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar de um estudo chamado “Reestenose de stent coronário: seguimento por 12 meses com análise de desfechos clínicos”.

Por que este estudo está sendo feito?

Pacientes que são submetidos a implante de stent coronariano podem apresentar alguns problemas clínicos em sua evolução, sendo que o principal está relacionado à reestenose de stent.

A reestenose se trata de um novo estreitamento do vaso no local tratado, devido ao processo de cicatrização ao redor do stent. Dessa forma, esse estudo representa um projeto de avaliação do tratamento e evolução clínica dos pacientes que se apresentam com reestenose.

O objetivo deste termo é solicitar sua permissão para utilizarmos as informações a respeito de suas condições clínicas e dados, como por exemplo, idade, doenças prévias, resultados de exames e o tratamento realizado. Com essa finalidade entraremos em contato telefônico ou realizaremos uma consulta médica.

Quais as minhas responsabilidades e direitos?

Você não será submetido a nenhum exame ou medicamentos adicionais que não sejam os que o seu médico assistente indicou ou pretende indicar para o seu tratamento. Seu único desconforto é que pedimos a autorização para contatá-lo por telefone ou agendar uma visita médica para saber detalhes de sua saúde. Nessa visita será realizado um eletrocardiograma. Não serão realizados exames de sangue.

Quais são os possíveis benefícios?

Não há benefício direto para você. No entanto, estas informações serão utilizadas para conhecer melhor como ocorre e como é a evolução clínica da reestenose de stent.

Existe algum custo ou reembolso?

Não há despesas pessoais para o Sr.ou Sra. em qualquer fase deste estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Este estudo foi revisado e aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa e está de acordo com os códigos de éticas e normas regulatórias brasileiras.

As minhas informações serão confidenciais?

Todas as suas informações obtidas serão mantidas confidencialmente. Os dados serão armazenados e analisados em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente; seu nome não aparecerá em nenhuma publicação, preservando sua privacidade.

Eu posso desistir de participar do estudo?

É garantida sua liberdade de retirada deste consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento nesta Instituição.

Contatos

Em qualquer etapa deste estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os principais investigadores são a Dra. Bárbara Campos Abreu Marino, que pode ser encontrado no endereço, Avenida Raja Gabaglia, 1002, Hospital Madre Teresa, Gutierrez, Belo Horizonte, Minas Gerais, Telefone(s); (31) 3339-8000 ou 9807-1339 e o Dr. Antônio Luiz Pinho Ribeiro, encontrado no endereço, Avenida Alfredo Balena n 110 - 1o. andar leste - Diretoria Geral do Hospital das Clínicas da UFMG. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Dr. Walter Rabelo, telefone: (31) 3339-8118.

Eu discuti com a Dra. Bárbara Marino sobre a minha decisão em participar ou permitir que um familiar participe deste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

____/____/_____
Data

Assinatura do Médico Responsável

____/____/_____
Data

Para casos de pacientes analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Assinatura da Testemunha

____/____/_____
Data