

# Emprego do Stent Farmacológico Supralimus™, com Sirolimus e Polímero Absorvível, no Tratamento de Pacientes com Síndrome Coronária Aguda Submetidos a Intervenção Coronária Percutânea

J. Ribamar Costa Jr.<sup>1,2</sup>, Alexandre Abizaid<sup>1,2</sup>, Andrea Abizaid<sup>1,2</sup>, José Airton de Arruda<sup>3</sup>, Fábio Sândoli de Brito Jr.<sup>4</sup>, Fausto Feres<sup>1</sup>, Ricardo A. Costa<sup>1,2</sup>, Costantino Costantini<sup>5</sup>, Mauricio L. Prudente<sup>6</sup>, Expedito Ribeiro da Silva<sup>7</sup>, em nome dos investigadores do Registro E-SERIES\*

## RESUMO

**Introdução:** Apesar da eficácia dos stents farmacológicos de primeira geração em reduzir a necessidade de novas intervenções, seu uso em cenários de maior complexidade, como as síndromes coronárias agudas, pode estar associado a maiores taxas de trombose. Estudos pré-clínicos têm atribuído papel central aos polímeros duráveis na gênese desses eventos adversos. O stent Supralimus™ combina uma plataforma de aço inoxidável com um polímero bioabsorvível com eluição de sirolimus. Esta análise teve por objetivo determinar a eficácia e a segurança clínica desse novo stent farmacológico no tratamento de pacientes não-selecionados com síndrome coronária aguda. **Método:** O Registro E-SERIES é um estudo multicêntrico e prospectivo, que inclui pacientes consecutivos tratados com Supralimus™. Virtualmente todos os subtipos de pacientes e lesões encontram-se representados nesse registro. Toda informação pertinente ao procedimento e aos desfechos clínicos é coletada via internet, sendo os eventos adversos avaliados por comitê independente. **Resultados:** Foram incluídos, no total, 1.263 pacientes, entre os quais 454 (35,9%) tiveram diagnóstico inicial de síndrome coronária aguda. A maioria era do sexo masculino (68,9%), com média de idade de 63 ± 11,4 anos. A incidência de diabetes melito nessa população foi elevada (36,8%). Em

## ABSTRACT

### Use of Supralimus™ Drug Eluting Stent with Sirolimus and Absorbable Polymer in the Treatment of Acute Coronary Syndrome Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention

**Background:** Despite the efficacy of first generation drug eluting stents in reducing the need of new interventions, its use in more complex conditions, such as acute coronary syndromes, may be associated to higher thrombosis rates. Pre-clinical analyses have attributed a major role to durable polymers in the genesis of these adverse events. The Supralimus™ stent combines a stainless steel platform with a bioabsorbable polymer loaded with sirolimus. This study was aimed at establishing the safety and clinical efficacy of this new drug eluting stent in non-selected acute coronary syndrome patients. **Method:** The E-SERIES Registry is a multicenter and prospective study, including consecutive patients treated with Supralimus™ stent. Virtually all subtypes of patients and lesions are represented in this registry. Information regarding the procedure and clinical outcomes is collected through the internet and adverse events are adjudicated by an independent committee. **Results:** A total of 1,263 patients were included and 454 (35.9%) had an initial diagnosis of acute coronary syndrome. Most patients were male (68.9%) with mean age of 63 ± 11.4 years.

\* A relação dos centros participantes do registro E-SERIES encontra-se no final deste manuscrito.

<sup>1</sup> Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Cardiovascular Research Center – São Paulo, SP, Brasil.

<sup>3</sup> Intercath Meridional – Cariacica, ES, Brasil.

<sup>4</sup> Hospital São Camilo – São Paulo, SP, Brasil.

<sup>5</sup> Hospital Cardiológico Costantini – Curitiba, PR, Brasil.

<sup>6</sup> Centro de Cardiologia e Radiologia Intervencionista – Goiânia, GO, Brasil.

<sup>7</sup> Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/HCFMUSP) – São Paulo, SP, Brasil.

**Correspondência:** Alexandre Abizaid. Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Ibirapuera – São Paulo, SP, Brasil – CEP 04012-180

E-mail: aabizaid@uol.com.br

Recebido em: 5/10/2009 • Aceito em: 30/11/2009

6% dos casos havia trombo à angiografia pré-intervenção. Ao final do procedimento, fluxo TIMI 3 foi obtido em 96,8% dos procedimentos. A taxa de eventos cardíacos adversos na fase hospitalar foi de 1% (mortalidade de 0,4%). A taxa cumulativa de eventos cardíacos adversos maiores aos seis meses foi de 10%, com 0,4% de trombose do stent. **Conclusões:** Quando utilizado para tratar pacientes complexos portadores de síndrome coronária aguda, o stent farmacológico Supralimus™ demonstrou bom desempenho e segurança no seguimento de médio prazo, com baixas taxas de eventos adversos e trombose.

**DESCRIPTORIOS:** Doença das coronárias/terapia. Stents farmacológicos. Sirolimo/uso terapêutico. Polímeros.

Apesar da marcante eficácia dos stents farmacológicos de primeira geração em reduzir a necessidade de novas intervenções na lesão-alvo quando comparados aos stents não-farmacológicos<sup>1-3</sup>, persiste algum receio quanto à segurança tardia e muito tardia desses novos dispositivos, especialmente quando utilizados em subgrupos de pacientes e lesões considerados de maior risco, entre os quais se incluem aqueles com síndrome coronária aguda<sup>4-10</sup>. Essa preocupação tem motivado o desenvolvimento de novos stents farmacológicos, resultantes da combinação de potentes fármacos antiproliferativos, com plataformas mais modernas e polímeros biocompatíveis/bioabsorvíveis.

O stent farmacológico Supralimus™ (Sahajanand Medical Technologies Pvt. Ltd., Índia) combina uma plataforma de aço inoxidável (316L) recoberta por múltiplas camadas de polímeros absorvíveis (ácido polilático co-glicolídeo e polivinil pirrolidona), a fim de carrear e controlar a liberação do fármaco antiproliferativo, no caso o sirolimus, na dose de 1,4 µg/mm<sup>2</sup>. Enquanto 100% do fármaco é liberado nos primeiros 50 dias após a intervenção (50% na primeira semana), testes pré-clínicos demonstraram que até o sexto mês as múltiplas camadas de polímero são absorvidas. A Figura 1 apresenta uma ilustração esquemática desse novo stent farmacológico.

O presente estudo representa uma subanálise do registro multicêntrico E-SERIES e objetiva avaliar a eficácia e a segurança desse novo stent farmacológico quando utilizado para tratar pacientes de mundo real com apresentação inicial de síndrome coronária aguda.

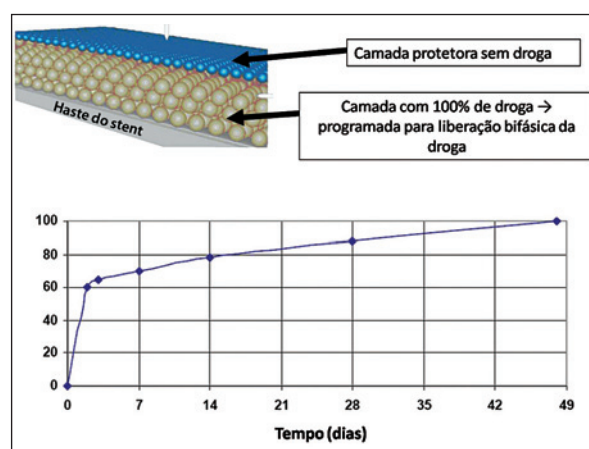
## MÉTODO

### Casuística e desenho do estudo

O Registro E-SERIES representa uma análise do tipo coorte prospectiva, realizada em 50 centros do Brasil, Venezuela e Índia, com coleta de dados eletrônica, avaliando o impacto do stent farmacológico Supralimus™ liberador de sirolimus no tratamento de lesões coronárias em pacientes complexos, não-selecionados.

Diabetes mellitus was highly prevalent in this subset (36.8%). Thrombus was visible at pre-intervention angiography in 6% of the cases. Final TIMI 3 flow was achieved in 96.8% of the patients. In-hospital major adverse cardiac events rate was 1% (mortality of 0.4%). Six-month cumulative major adverse cardiac events rate was 10% with 0.4% of stent thrombosis. **Conclusions:** The use of Supralimus™ drug eluting stent in the treatment of complex patients with acute coronary syndromes demonstrated excellent performance and safety profile in the midterm follow-up, with low adverse events and thrombosis rates.

**DESCRIPTORIOS:** Coronary disease/therapy. Drug-eluting stents. Sirolimus/therapeutic use. Polymers.



**Figura 1** - Na imagem superior, ilustração esquemática das várias camadas de polímero bioabsorvível contidas no stent Supralimus™. Na imagem inferior, curva de liberação do fármaco, com seu padrão bifásico, representado por rápida liberação nos primeiros dias seguida por padrão mais estável, que pode se prolongar por até 50 dias após o procedimento.

Esse estudo teve início em novembro de 2006 e estendeu-se até junho de 2009. Os critérios de inclusão nesse registro foram bem amplos, com o objetivo de reproduzir a real prática intervencionista atual. Excluíram-se apenas pacientes com reestenose de outro stent farmacológico previamente implantado e aqueles com expectativa de vida < 12 meses.

Na presente análise, foram incluídos somente os pacientes com quadro inicial de síndrome coronária aguda (angina instável e infarto agudo do miocárdio com ou sem supradesnivelamento do segmento ST).

O desenho do Registro bem como sua condução e monitoramento estão a cargo do Cardiovascular Research Center (São Paulo, SP, Brasil).

### Regime antitrombótico

O protocolo antitrombótico consistiu na administração de dois agentes antiplaquetários: 1) ácido

acetilsalicílico, com dose de ataque de 300 mg, iniciado pelo menos 24 horas antes do procedimento e mantido com 100 mg/dia, indefinidamente; e 2) clopidogrel, com dose de ataque de 300 mg, iniciado 24 horas antes da intervenção e mantido com 75 mg/dia, por pelo menos seis meses. Naqueles pacientes em que não houve tempo hábil para o pré-tratamento com clopidogrel, era recomendada dose de ataque de 600 mg. Adicionalmente, os pacientes receberam dose plena de heparina não-fracionada (100 U/kg) a fim de manter o tempo de coagulação ativada > 250 segundos durante a intervenção. A decisão sobre a utilização de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa ficou a critério do operador.

### Intervenção coronária percutânea

O implante do stent farmacológico seguiu a técnica contemporânea estabelecida, com o cuidado de, sempre que possível, realizar o implante direto do stent. Quando necessária, a pré-dilatação deveria ser realizada com balões curtos insuflados a baixas pressões, visando a evitar injúria nos segmentos adjacentes à lesão. O stent deveria ser implantado de forma a garantir a completa cobertura da lesão e, quando necessário, mais de um stent poderia ser utilizado, com sobreposição de suas bordas. O uso de filtro de proteção distal ficou a critério do operador.

Após o implante de stent, a pós-dilatação, quando indicada, deveria ser realizada com balões com extensão menor que a do stent implantado, com o cuidado de não ultrapassar suas bordas, evitando mais uma vez a injúria nos segmentos não cobertos pela prótese. O stent Supralimus™ estava disponível nos diâmetros de 2,25 mm a 4 mm e na extensão de 11 mm a 39 mm.

Durante a hospitalização, todos os pacientes foram submetidos a avaliação com eletrocardiograma e marcadores bioquímicos (creatina quinase fração MB – CK-MB), em três momentos: antes e imediatamente após a intervenção e na alta hospitalar.

### Objetivos do estudo e definições

O desfecho primário da presente análise foi a avaliação da ocorrência de eventos cardíacos maiores na fase intra-hospitalar e no seguimento clínico de médio prazo (até seis meses). Os desfechos secundários incluíram as taxas de revascularização da lesão-alvo e trombose do stent em todo o período do seguimento.

Os eventos cardíacos maiores foram definidos como óbito cardíaco, infarto do miocárdio e revascularização da lesão-alvo. Os óbitos foram classificados como cardíacos e não-cardíacos. Óbitos de causas indeterminadas foram considerados cardíacos. Infartos do miocárdio foram definidos como o aparecimento de novas ondas Q em duas derivações contíguas do eletrocardiograma e/ou a elevação da CK-MB > 3 vezes

o limite superior do normal. Todas as reintervenções, percutâneas ou cirúrgicas, resultantes da recorrência da obstrução (> 50%) dentro do stent implantado no procedimento-índice ou no segmento arterial, que incluía os 5 mm proximais e os 5 mm distais ao stent, foram classificadas como revascularização da lesão-alvo. A classificação proposta pelo Academic Research Consortium foi utilizada para a definição da trombose do stent como definitiva (confirmação angiográfica ou anatomopatológica), provável (morte súbita ≤ 30 dias pós-stents farmacológicos ou infarto relacionado à região da artéria tratada, mesmo sem confirmação angiográfica) e possível (morte súbita > 30 dias pós-stents farmacológicos)<sup>11</sup>. Quanto à distribuição temporal, as tromboses protéticas ainda foram divididas em: precoces (≤ 30 dias), tardias (31 dias a 360 dias) e muito tardias (> 360 dias). O sucesso angiográfico foi definido pela presença de lesão residual < 20% associado à presença de fluxo coronário TIMI 3 na ausência de trombos e/ou dissecções. O sucesso do procedimento foi considerado como o sucesso angiográfico na ausência de eventos cardíacos maiores.

A função ventricular esquerda foi avaliada pelo cálculo da fração de ejeção e classificada como: a) normal (fração de ejeção ≥ 55%); b) disfunção discreta (fração de ejeção ≥ 40% < 55%); c) disfunção moderada (fração de ejeção ≥ 30% < 40%); e d) disfunção significativa (fração de ejeção < 30%).

A insuficiência renal crônica foi definida pela taxa de filtração glomerular (*clearance* de creatinina) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

O seguimento clínico foi obtido por visita médica ou por telefone, seguindo protocolo pré-definido, ao final de 30 dias, seis meses e um ano. A partir de então, o seguimento era feito anualmente. As informações eram incluídas em um banco de dados eletrônico disponível na internet. Foi realizada monitorização eletrônica de todos os pacientes incluídos assim como do prontuário de todos os pacientes com eventos adversos e mais 10% do total da população incluída, escolhidos de forma aleatória.

### Análise estatística

As variáveis categóricas estão descritas como frequências e porcentagens, enquanto as variáveis contínuas estão descritas com média e desvio padrão. A sobrevivência livre de eventos cardíacos maiores foi estimada pela curva de Kaplan-Meier. Utilizou-se o pacote estatístico SPSS (versão 13.0) para realizar esta análise.

### RESULTADOS

Durante o período de recrutamento do estudo, 1.263 pacientes foram incluídos no Registro E-SERIES, dos quais 454 apresentavam diagnóstico inicial de síndrome coronária aguda (60 pacientes [13,2%] com

supradesnivelamento do segmento ST). A média de idade dessa população foi de  $63 \pm 11,4$  anos, com predomínio do sexo masculino (68,9%). Dentre as principais características clínicas ressalta-se a elevada prevalência de diabéticos (36,8%), dislipidêmicos (62,6%) e portadores de disfunção renal (6,8%). A Tabela 1 apresenta as características clínicas detalhadas da população avaliada.

No total, 504 lesões foram tratadas (média de 1,3 stent por paciente). Praticamente metade da população tratada (47,4%) apresentava lesão-alvo localizada no terço proximal ou médio da artéria descendente anterior. Notavelmente, 77,3% das lesões foram classificadas como tipo B2/C, de acordo com a classificação do American College of Cardiology/American Heart Association. Ainda, em 12,5% dos casos observou-se fluxo coronário  $\leq 1$  pré-procedimento e em 6,4% dos casos havia presença de trombo à angiografia. A Tabela 2 apresenta as principais características angiográficas e do procedimento. O uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa foi de 23,6%. Não houve casos de trombose durante a intervenção percutânea e o ultrassom intracoronário foi utilizado em 5% dos casos. Ao final do procedimento, obteve-se fluxo coronário TIMI 3 em 96,8% das intervenções. A taxa de sucesso do procedimento foi de 96,2%.

Ainda na fase hospitalar, ocorreram dois óbitos (0,4%) e uma trombose definitiva subaguda (0,2%).

**TABELA 1**  
**Características clínicas de base da população com síndrome coronária aguda incluída no Registro E-SERIES**

Características	454 pacientes
Média de idade, anos	$63 \pm 11,4$
Sexo feminino, %	31,1
Diabetes melito, %	36,8
HAS, %	76,2
Dislipidemia, %	62,6
Tabagismo atual, %	31,7
História familiar de DAC, %	41,8
Angioplastia coronária prévia, %	30,2
Disfunção renal, %	6,8
Apresentação clínica inicial	
Angina instável/IAM sem supra ST, %	86,8
IAM com supra ST, %	13,2
Disfunção de VE (FE < 40%), %	10,7
Mais de 1 território tratado, %	10,5

DAC = doença arterial coronária; FE = fração de ejeção; HAS = hipertensão arterial sistêmica; IAM = infarto agudo do miocárdio; supra ST = supradesnivelamento do segmento ST; VE = ventrículo esquerdo.

Ao final de seis meses de evolução, 90% dos pacientes estavam livres de qualquer evento cardíaco adverso maior. Houve apenas mais um caso de trombose de stent (classificada como provável e tardia) e 13 pacientes (2,7%) necessitaram novo procedimento de revascularização relacionado ao vaso-alvo. A Tabela 3 e a Figura 2 discriminam os eventos cardíacos adversos maiores nesse período.

## DISCUSSÃO

Nesta complexa população de mundo real, o novo stent Supralimus™ com sirolimus e polímero absorvível mostrou-se efetivo em reduzir a necessidade de reintervenção e seguro, com baixíssima taxa de trombose até seis meses.

Os pacientes com síndrome coronária aguda, em particular com supradesnivelamento do segmento ST, certamente incluem-se entre os cenários clínicos em que o uso de stent farmacológico ainda é questionado, em decorrência dos aspectos relativos a segurança. Além dos fatores clássicos relacionados à ocorrência de trombose dos stents farmacológicos, como subexpansão, cobertura incompleta da lesão, dissecções de bordo, retardo na reendotelização e cobertura incompleta das hastes do stent, na síndrome coronária aguda pode também ocorrer aprisionamento de trombo entre o stent e a parede vascular, podendo levar, quando de sua dissolução, à ocorrência de mal-posição adquirida<sup>12-21</sup>.

Ainda que alguns desses mecanismos não sejam específicos dos stents farmacológicos, podendo ocorrer também após o implante de stents não-farmacológicos, análises pré-clínicas e de modelos ex-vivos têm relacionado maior retardo na reendotelização e cobertura incompleta das hastes do stent à presença de polímeros duráveis nos stents farmacológicos de primeira geração<sup>16-18,22</sup>. Nesse contexto, o desenvolvimento de novos stents farmacológicos com polímeros bioabsorvíveis poderia acrescentar segurança às intervenções coronárias percutâneas.

Inicialmente avaliado em cenário de baixa/moderada complexidade, o stent farmacológico Supralimus™ apresentou excelentes resultados. No estudo SERIES I, com 100 pacientes predominantemente com angina estável e anatomia coronária não-complexa, esse stent farmacológico apresentou perda tardia de  $0,09 \pm 0,28$  mm no reestudo angiográfico de seis meses. Mais relevante, porém, foi o fato de que, após 30 meses de seguimento, 93% dos pacientes encontravam-se livres de qualquer evento cardíaco adverso maior, com apenas 1% de trombose definitiva/provável<sup>23</sup>.

A despeito desses expressivos resultados e apesar de ter sido aprovado para uso comercial em vários países da Ásia, Europa e América do Sul, dispunha-se de muito pouca informação sobre o Supralimus™, em especial no cenário de mundo real. Assim, em meados de 2006 surgiu a ideia de se realizar o E-SERIES, um

**TABELA 2**  
**Características angiográficas e do procedimento**

Características	n = 454/504 lesões
Lesão-alvo situada no terço proximal ou médio da DA, %	47,4
Procedimento estagiado, %	2,5
Uso de ultrassom intracoronário, %	5
Presença de calcificação moderada/grave, %	24,6
Reestenose intrastent, %	11,7
Bifurcação*, %	13,7
Implante de > 1 stent, %	18,5
Fluxo TIMI ≤ 1 pré-intervenção, %	12,5
Lesão-alvo com localização ostial, %	3,9
Trombo, %	6,4
Ponte de safena, %	1,4
Lesão tipo B2/C (classificação ACC/AHA)	77,3
Trombose de stent durante procedimento, %	0
Fluxo TIMI 3 ao fim do procedimento, %	96,8
Sucesso angiográfico, %	96,2

\* Ramo lateral ≥ 2 mm.

ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; DA = descendente anterior; n = número de pacientes.

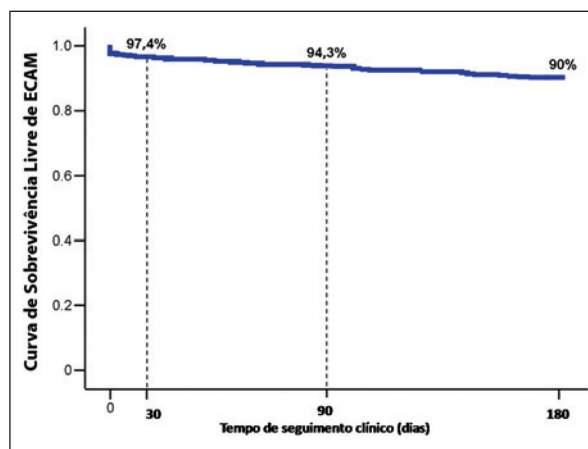
**TABELA 3**  
**Eventos cardíacos maiores nas fases hospitalar e tardia**

Eventos	n = 454
Fase hospitalar	
Óbito cardíaco, %	0,4
IAM, %	0,4
RLA, %	0,2
Trombose de stent, %	0,2
Até o sexto mês de seguimento	
Óbito cardíaco, %	4
IAM, %	3,3
RLA, %	2,7
Trombose de stent, %	0,4
ECAM, %	10

ECAM = eventos cardíacos adversos maiores; IAM = infarto agudo do miocárdio; n = número de pacientes; RLA = revascularização da lesão-alvo.

registro multicêntrico, internacional, que incluiu pacientes complexos tratados com esse novo stent farmacológico.

Por fim, cabe ressaltar que, apesar dos excelentes resultados apresentados pelo stent farmacológico Supralimus™ até o sexto mês de seu implante, para confirmar esses resultados faz-se necessária avaliação mais tardia, quando os pacientes não estão mais em



**Figura 2** - Curva de sobrevivência livre de eventos cardíacos adversos maiores nos pacientes com síndrome coronária aguda tratados com stent Supralimus™ no Registro E-SERIES. ECAM = eventos cardíacos adversos maiores.

uso de terapêutica antiplaquetária dupla, demonstrando na prática os potenciais benefícios desse novo dispositivo.

### Limitações

A principal limitação do presente estudo refere-se à ausência de grupo controle tratado com stent farmacológico com polímero durável. Além disso, a falta de seguimento mais prolongado (> 1 ano) limita conclusões mais definitivas sobre a eficácia e a segurança tardia desse novo dispositivo. A questão da

aderência à terapêutica antiplaquetária prescrita está sendo avaliada e os resultados deverão constar em futuras publicações.

## CONCLUSÕES

Quando utilizado para tratar pacientes complexos portadores de síndrome coronária aguda, o stent farmacológico Supralimus™ demonstrou bom desempenho e segurança no seguimento de médio prazo, com baixas taxas de eventos adversos e trombose. Esses bons resultados necessitam confirmação no seguimento mais prolongado ( $\geq 1$  ano) do registro E-SERIES.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declararam inexistência de conflito de interesses relacionado a este manuscrito.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9591):937-48. Comment in: *Lancet*. 2007;370(9605):2099-100. *Lancet*. 2007;370(9561):914-5.
2. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28(22):2706-13. Comment in: *Eur Heart J*. 2007;28(22):2693-4.
3. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med*. 2007;356(10):998-1008. Comment in: *N Engl J Med*. 2007;356(10):1059-60.
4. Ong AT, McFadden EP, Regar E, de Jaegere PP, van Domburg RT, Serruys PW. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(12):2088-92.
5. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institution cohort study. *Lancet*. 2007;369(9562):667-78. Comment in: *EuroIntervention*. 2008;4 Suppl C:C52-4. *Lancet*. 2007;369(9575):1785; author reply 1785-6. *Lancet*. 2007;369(9575):1785; author reply 1785-6. *Lancet*. 2007;369(9562):619-21.
6. Jensen LO, Maeng M, Kaltoft A, Thayssen P, Hansen HH, Bottcher M, et al. Stent thrombosis, myocardial infarction, and death after drug-eluting and bare-metal stent coronary interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(5):463-70. Comment in: *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(9):972; author reply 972-3.
7. Win HK, Caldera AE, Maresh K, Lopez J, Rihal CS, Parikh MA, Granada JF, Marulka S, Nassif D, Cohen DJ, Kleiman NS; EVENT Registry Investigators. Clinical outcomes and stent thrombosis following off-label use of drug-eluting stents. *JAMA*. 2007;297(18):2001-9. Comment in: *JAMA*. 2007; 297(18):2028-30. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4(11):594-5.
8. Rodriguez AE, Mieres J, Fernandez-Pereira C, Vigo CF, Rodriguez-Alemparte M, Berrocal D, et al. Coronary stent thrombosis in the current drug-eluting stent era: insights from the ERACI III trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(1):205-7. Comment in: *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(1):22-6. Comment on: *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(1):51-8.
9. Park DW, Park SW, Park KH, Lee BK, Kim YH, Lee CW, et al. Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up. *Am J Cardiol*. 2006;98(3):352-6.
10. de la Torre-Hernández JM, Alfonso F, Hernández F, Elizaga J, Sanmartín M, Pinar E, Lozano I, Vazquez JM, Botas J, de Prado AP, Hernández JM, Sanchis J, Nodar JM, Gomez-Jaume A, Larman M, Diarte JA, Rodríguez-Collado J, Rumoroso JR, Lopez-Minguez JR, Mauri J; ESTROFA Study Group. Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio Español sobre TROMbosis de stents FARMacoactivos). *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(10):986-90. Comment in: *EuroIntervention*. 2008;4 Suppl C:C54-5.
11. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW; Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344-51.
12. Cheneau E, Leborgne L, Mintz GS, Kotani J, Pichard AD, Satler LF, et al. Predictors of subacute stent thrombosis: results of a systematic intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2003;108(1):43-7. Comment in: *Circulation*. 2003;108(1):2-5.
13. Fujii K, Mintz GS, Kobayashi Y, Carlier SG, Takebayashi H, Yasuda T, et al. Contribution of stent underexpansion to recurrence after sirolimus-eluting stent implantation for in-stent restenosis. *Circulation*. 2004;109(9):1085-8. *Circulation*. 2004;110(11):e302.
14. Okabe T, Mintz GS, Buch AN, Roy P, Hong YJ, Smith KA, et al. Intravascular ultrasound parameters associated with stent thrombosis after drug-eluting stent deployment. *Am J Cardiol*. 2007;100(4):615-20. Comment in: *Am J Cardiol*. 2008;101(5):743-4.
15. Alfonso F, Suárez A, Pérez-Vizcayno MJ, Moreno R, Escaned J, Bañuelos C, et al. Intravascular ultrasound findings during episodes of drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(21):2095-7.
16. Finn AV, Joner M, Nakazawa G, Kolodgie F, Newell J, John MC, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation*. 2007;115(18):2435-41. Comment in: *Circulation*. 2007;116(22):e549; author reply e550.
17. Awata M, Kotani J, Uematsu M, Morozumi T, Watanabe T, Onishi T, et al. Serial angiographic evidence of incomplete neointimal coverage after sirolimus-eluting stent implantation: comparison with bare-metal stents. *Circulation*. 2007;116(8):910-6.
18. Takano M, Yamamoto M, Xie Y, Murakami D, Inami S, Okamoto K, et al. Serial long-term evaluation of neointimal stent coverage and thrombus after sirolimus-eluting stent implantation by use of coronary angiography. *Heart*. 2007;93(12):1353-6.
19. Chen BX, Ma FY, Luo W, Ruan JH, Xie WL, Zhao XZ, et al. Neointimal coverage of bare-metal and sirolimus-eluting stents evaluated with optical coherence tomography. *Heart*. 2008;94(5):566-70.
20. Feres F, Costa JR Jr, Abizaid A. Very late thrombosis after drug-eluting stents. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;68(1):83-8.
21. Cook S, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Morger C, Seiler C, et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation*. 2007;115(18):2426-34. Comment in: *Circulation*. 2007;115(18):2379-81.
22. Farb A, Burke AP, Kolodgie FD, Virmani R. Pathological mechanisms of fatal late coronary stent thrombosis in humans. *Circulation*. 2003;108(14):1701-6.
23. Dani S, Kukreja N, Parikh P, Joshi H, Prajapati J, Jain S, et al. Biodegradable-polymer-based, sirolimus-eluting Supralimus stent: 6-month angiographic and 30-month clinical follow-up results from the series I prospective study. *EuroIntervention*. 2008;4(1):59-63.

**Relação dos centros participantes do Registro E-SERIES:**

---

BDM Mahavir Heart Institute, Surat, Índia (Apurva Vasavda); Hospital Luxemburgo, MG (Caiser Teixeira); Hospital Albert Einstein, SP (Marco Perin); Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual, SP (George Ximenes); Hospital do Coração do Brasil, DF (Edmur Araujo); Hospital de Clínicas de Caracas, Caracas, Venezuela (Enrique Fermin); Hospital Nossa Senhora das Graças, PR (Álvaro Moura); Hospital São Vicente, PR (Luís Augusto Lavalle); Congregação das Filhas de Nossa Senhora Stella Maris, SP (Alessandro Pina); Hospital Universitário de Caracas, Caracas, Venezuela (Vitor Rodriguez); Hospital São José Avai-Conferência, RJ (Antônio C. Botelho); Minas Cor, MG (João L. Dias); Hospital Bandeirantes, SP (Hélio Castello); Hospital Vita, PR (Rubens Zenóbio); Unicor, RJ (João Tinoco); Hospital Monte Sinai, MG (Gustavo Ramalho); Hospital de Clínicas da Unesp-Botucatu, SP (Fábio C. Carvalho); Hospital Beneficência Portuguesa, SP (José A. Mangione); Hospital Hernán Henríquez Aravena, Temuco, Chile (Cristian Jofre); e Hospital Universitário de Marília, SP (Ricardo Tofano).

---