

Stents Farmacológicos Liberadores de Everolimus Xience™ V no Tratamento de Pacientes com Lesões Coronárias Complexas na Prática Diária: Resultados Iniciais do Registro Brasileiro BRAVO

Erlon O. de Abreu-Silva^{1,2}, Ricardo A. Costa^{1,3}, Andréa S. Abizaid^{1,3}, Marco Perin⁴, Rodrigo F. Cardoso⁵, Maurício L. Prudente⁶, Hélio J. Castello Jr.⁷, José A. Mangione⁸, César R. Medeiros⁹, Décio Salvadori⁸, Antônio C. N. Ferreira¹⁰, Paulo Caramori¹¹, Norberto T. Duda¹², Rogério Sarmiento-Leite¹³, Newton Stadler de Souza Filho¹⁴, J. Eduardo Sousa¹⁵, Marco V. Wainstein¹⁶, José Airton de Arruda¹⁷, Luiz Alberto Mattos³, Alexandre Abizaid^{1,3}, em prol dos Investigadores do Estudo BRAVO

RESUMO

Introdução: A eficácia e a segurança do stent farmacológico (SF) de segunda geração liberador de everolimus Xience™ V (Abbott Vascular, Santa Clara, Estados Unidos) já foram estabelecidas no tratamento de pacientes selecionados com lesões coronárias. No entanto, o impacto do stent Xience™ V em populações da prática clínica com lesões complexas ainda não está totalmente definido. **Métodos:** O Registro BRAVO foi um estudo prospectivo, não-randomizado, multicêntrico, que avaliou os resultados clínicos tardios de pacientes minimamente selecionados tratados com o SF Xience™ V na prática diária brasileira. No total, foram incluídos 535 pacientes em 25 centros clínicos entre setembro de 2008 e setembro de 2010. Eventos cardíacos adversos maiores (ECAM) foram definidos como morte

ABSTRACT

Xience™ V Everolimus-Eluting Stents in the Treatment of Patients with Complex Coronary Lesions in the Daily Clinical Practice: Early Results of the Brazilian Registry BRAVO

Background: The Xience™ V everolimus-eluting stent (Abbott Vascular, Santa Clara, USA), a second-generation drug-eluting stent (DES) has demonstrated sustained efficacy and safety in the treatment of selected patients with coronary lesions. However, the impact of the Xience™ V stent in populations from daily clinical practice with complex lesions has not yet been fully determined. **Methods:** The BRAVO Registry was a prospective, non-randomized, multicenter study that evaluated the late clinical outcomes of minimally

¹ Cardiovascular Research Center – São Paulo, SP, Brasil.

² Escola Paulista de Medicina – São Paulo, SP, Brasil.

³ Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo, SP, Brasil.

⁴ Hospital Israelita Albert Einstein – São Paulo, SP, Brasil.

⁵ Hemocor – Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

⁶ Encore Cardiologia e Radiologia – Goiânia, GO, Brasil.

⁷ Hospital Bandeirantes – São Paulo, SP, Brasil.

⁸ Hospital Beneficência Portuguesa – São Paulo, SP, Brasil.

⁹ Hospital Copa D'Or – Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

¹⁰ Hospital Mater Dei S.A. – Belo Horizonte, MG, Brasil.

¹¹ Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica – Porto Alegre, RS, Brasil.

¹² Hospital São Vicente de Paulo – Passo Fundo, RS, Brasil.

¹³ Instituto de Cardiologia/Fundação Universitária de Cardiologia – Porto Alegre, RS, Brasil.

¹⁴ INC – Instituto de Neurologia de Curitiba – Curitiba, PR, Brasil.

¹⁵ Hospital do Coração/Associação do Sanatório Sírrio – São Paulo, SP, Brasil.

¹⁶ Hospital Moinhos de Vento – Porto Alegre, RS, Brasil.

¹⁷ CIAS Unimed – Vitória, ES, Brasil.

Correspondência: Alexandre Abizaid. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Vila Mariana – São Paulo, SP, Brasil – CEP 04012-909

E-mail: aabizaid@uol.com.br

Recebido em: 30/9/2011 • Aceito em: 28/11/2011

cardíaca, infarto agudo do miocárdio (IAM) e revascularização do vaso-alvo (RVA). **Resultados:** A média de idade dos pacientes era de $62,7 \pm 11,1$ anos, 40% dos quais tinham diabetes, 24,9% apresentavam IAM prévio e 41,9% apresentaram-se com síndrome coronária aguda. Cerca de dois terços dos pacientes tinham lesões tipo B2/C e 46,1% trataram a artéria descendente anterior. Implante de múltiplos stents ocorreu em 13,8% dos casos, e o sucesso angiográfico foi $> 99\%$. Na fase intra-hospitalar, a taxa de IAM periprocedimento foi de 1,9%. Já no seguimento de 6 meses, as taxas cumulativas de óbito cardíaco, IAM e RVA foram de 1,1%, 2,2% e 1,3%, respectivamente (taxa de ECAM de 4,3%). Com relação à trombose de stent (definida de acordo com os critérios do Academic Research Consortium – ARC), foram reportados 4 casos até 6 meses, representando taxa de evento de 0,75% (0,4% definitiva/provável). **Conclusões:** Neste Registro, que incluiu pacientes e lesões complexas tratados em múltiplos centros nacionais, o SF de segunda geração Xience™ V demonstrou excelentes resultados imediatos e efetividade clínica e segurança sustentadas até o seguimento a médio prazo (6 meses). Os resultados do seguimento a longo prazo são aguardados.

DESCRITORES: Stents farmacológicos. Doença das coronárias. Trombose coronária.

Inicialmente, os stents farmacológicos (SFs) de primeira geração mostraram-se eficazes no tratamento de lesões coronárias selecionadas, em decorrência da significativa redução da formação de hiperplasia neointimal, reestenose e, conseqüentemente, necessidade de revascularização da lesão-alvo (RLA) em comparação aos stents não-farmacológicos (SNFs).¹⁻⁴ Logo, seu uso foi rapidamente expandido para vários subgrupos de elevada complexidade,⁵⁻⁸ sendo incorporados à rotina da intervenção coronária percutânea (ICP) em inúmeros centros.^{9,10} Entretanto, apesar da marcante efetividade demonstrada por esses dispositivos no cenário de mundo real, preocupações persistentes relacionadas a capacidade de entrega/posicionamento e desfechos de segurança, principalmente trombose de stent no seguimento tardio,^{11,12} levaram ao desenvolvimento de novas tecnologias, incluindo plataformas de baixo perfil, sistemas carreadores de fármaco com biocompatibilidade otimizada e agentes antiproliferativos potentes.¹³⁻¹⁶

O dispositivo Xience™ V (Abbott Vascular, Santa Clara, Estados Unidos) é um SF de segunda geração, que incorpora uma plataforma de baixo perfil e um potente agente antiproliferativo da família limus.¹⁵ Estudos prévios comparando o stent Xience™ V vs. SNF e o stent Xience™ V vs. SF de primeira geração Taxus™ liberador de paclitaxel (Boston Scientific, Natick, Estados Unidos) demonstraram superioridade clínica sustentada com o stent Xience™ V, sem comprometimento da segurança tardia.^{17,18} De fato, análises recentes sugerem melhor perfil de segurança com o stent Xience™ V (vs.

selected patients treated with Xience™ V DES in the Brazilian daily clinical practice. Overall, 535 patients were included in 25 clinical sites between September/2008 and September/2010. Major adverse cardiac events (MACE) were defined as cardiac death, acute myocardial infarction (AMI) and target vessel revascularization (TVR). **Results:** Mean age was 62.7 ± 11.1 years, 40% had diabetes, 24.9% had a previous AMI and 41.9% presented with acute coronary syndrome. About two thirds of the patients had type B2/C lesions and 46.1% treated the left anterior descending artery. Multiple stenting procedures were performed in 13.8% of cases and angiographic success was $> 99\%$. During hospitalization, periprocedural AMI rate was 1.9%. At the 6-month follow-up, cumulative rates of cardiac death, AMI and TVR were 1.1%, 2.2% and 1.3%, respectively (MACE rate: 4.3%). There were 4 cases of stent thrombosis (defined according to the Academic Research Consortium – ARC) reported within 6 months, representing an event rate of 0.75% (0.4% definite/probable). **Conclusions:** In this Registry including complex patients and lesions treated at multiple sites in Brazil, the Xience™ V second generation DES demonstrated excellent immediate results and sustained clinical efficacy and safety at mid-term follow-up (6 months). Long-term results are expected.

KEY-WORDS: Drug-eluting stents. Coronary disease. Coronary thrombosis.

Taxus™) pela menor ocorrência de eventos trombóticos (trombose de stent) nos seguimentos tardio e muito tardio.^{18,19} No entanto, o impacto do stent Xience™ V em populações da prática clínica com lesões complexas ainda não está totalmente determinado.

O objetivo deste estudo foi reportar a avaliação inicial do desempenho e do impacto clínico do SF Xience™ V em pacientes tratados na rotina de ICP em centros clínicos do Brasil.

MÉTODOS

Protocolo e população do estudo

O Registro BRAVO (*BRAZIL Xience™ V Everolimus-Eluting Coronary Stent System "Real-World" Outcomes Registry*) foi um estudo prospectivo, não-randomizado, multicêntrico, nacional, pós-comercialização, que utilizou um sistema de base de dados sediado na web (internet). O objetivo do estudo foi avaliar os resultados clínicos tardios de pacientes minimamente selecionados tratados com o SF Xience™ V na prática diária brasileira. A população do estudo incluiu pacientes com idade ≥ 18 anos submetidos a ICP de rotina ou emergência em 25 centros clínicos no Brasil. Os critérios de inclusão angiográficos compreenderam a presença de pelo menos uma lesão com estenose $\geq 50\%$ pela análise visual, localizada em artéria coronária nativa com anatomia favorável a ICP com implante de stent. Os critérios de exclusão compreenderam: lesões localizadas em ponte de safena, expectativa de vida < 24

meses e incapacidade de realização dos seguimentos clínicos pré-especificados. Pelo protocolo, não existiam limitações quanto ao número de lesões e/ou vasos que poderiam ser tratados e também quanto ao número de SFs a serem implantados.

O estudo estava em adequação com a Declaração de Helsinque relacionada à investigação em humanos e foi aprovado pelo Comitê de Ética dos centros clínicos participantes, estando também em adequação com as regulamentações e requerimentos da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Além disso, todos os pacientes participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido previamente à inclusão no estudo.

Descrição do dispositivo

O desenho, o perfil e as características do SF Xience™ V já foram reportados em detalhe previamente.¹⁵ Em resumo, o stent Xience™ V incorpora uma plataforma metálica de cromo-cobalto L605 com espessura de 81,3 µm (stent Multi-Link Vision™, Abbott Vascular, Santa Clara, Estados Unidos) e um polímero durável de 7,8 µm de espessura, com propriedades de biocompatibilidade e não-trombogenicidade (fluoropolímero), que carrega e controla a liberação do fármaco everolimus (agente análogo ao sirolimus, com potentes atividades anti-inflamatória e antiproliferativa já demonstradas na prevenção de rejeição de transplantes e aloenxertos).²⁰

Procedimento

Os procedimentos de ICP foram realizados de acordo com as diretrizes atuais,²¹ sendo a estratégia final do procedimento deixada a critério do operador. O implante direto de stent era permitido, assim como o implante de múltiplos stents e/ou tratamento de múltiplas lesões – por procedimento estagiado (< 30 dias) ou não. Digno de nota é o fato de que apenas os pacientes tratados exclusivamente com stents Xience™ V foram incluídos no protocolo BRAVO. As seguintes medidas de stent Xience™ V foram disponibilizadas: 2,5 mm, 3 mm e 3,5 mm de diâmetro e 8 mm, 12 mm, 15 mm, 18 mm, 23 mm e 28 mm de extensão.

A terapia antiplaquetária dupla consistiu na administração de aspirina (100-325 mg/dia) e tienopiridínico (clopidogrel 75 mg/dia). Em caso de impossibilidade/intolerância, o uso de ticlopidina 250 mg 2 vezes/dia era permitido. A administração de clopidogrel deveria ser iniciada ao menos 24 horas antes do procedimento, sendo recomendada dose de ataque de 300 mg (ou 600 mg se ICP < 24 horas). Após a ICP, a terapia com aspirina era mantida indefinidamente e o clopidogrel (ou ticlopidina) era mantido por, no mínimo, um ano, conforme as recomendações vigentes.²² Com relação à terapia antitrombótica durante o procedimento, heparina não-fracionada endovenosa era administrada na dose de 70 U/kg a 100 U/kg para manter tempo de coagulação ativada > 250 segundos (ou > 200 segundos

no caso de administração de inibidor da glicoproteína IIb/IIIa). A decisão sobre o uso de inibidor da glicoproteína IIb/IIIa ficou a cargo do operador.

No que se refere à realização de exames complementares, recomendava-se a obtenção de eletrocardiograma (ECG) com 12 derivações antes, imediatamente após e 24 horas depois do procedimento. Já os exames laboratoriais incluíam enzimas cardíacas (creatina quinase – CK e creatina quinase fração MB – CK-MB) pré-procedimento (< 24 horas), 18-24 horas pós-procedimento, e diariamente, em caso de alteração, até a alta hospitalar.

Banco de dados e monitoração

O sistema de captura de dados eletrônico utilizado foi baseado em plataforma Oracle (Redwood Shores, Califórnia, Estados Unidos), com acesso restrito por meio de senhas pessoais. Os dados inseridos foram conferidos para correção de possíveis discrepâncias ou informações inconsistentes por meio de monitoração remota, realizada em 100% dos casos; já a monitoração física (presencial) foi realizada em uma amostragem de 10% dos casos, selecionados de maneira aleatória. Em ambos os casos (monitorações remota e física), os procedimentos estiveram a cargo do centro coordenador dos dados do estudo (Cardiovascular Research Center – São Paulo, SP, Brasil). Todos os eventos adversos tiveram suas informações conferidas diretamente na documentação fonte, sendo posteriormente adjudicados por um Comitê de Eventos Clínicos (CEC) independente. As informações de identificação foram mantidas em caráter estritamente confidencial, uma vez que os pacientes foram identificados por um único código identificador usado no formulário eletrônico de dados clínicos. As seguintes informações pré-procedimento foram coletadas: dados demográficos basais, histórico médico, medicação em uso, apresentação clínica, exames laboratoriais e ECG. Dados angiográficos incluíram: morfologia dos vasos coronários e lesões-alvo, estimativa quantitativa da lesão-alvo, e estimativa da função ventricular esquerda. Os dados do procedimento incluíram: pré- e/ou pós-dilatação da lesão, implante do stent, procedimentos e tratamentos adjuntos, e complicações angiográficas e clínicas. Finalmente, os dados pós-procedimento incluíram: complicações clínicas, dados laboratoriais, ECG e medicações em uso.

Desfechos, definições e seguimento clínico

O desfecho primário do estudo foi a ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores (ECAM) no seguimento de 12 meses. Os desfechos secundários foram: sucesso do procedimento, ECAM na fase intra-hospitalar e nos seguimentos do estudo, RLA aos 6 meses e aos 12 meses, trombose de stent até 24 meses, complacência à terapia antiplaquetária dupla até 12 meses e sangramento maior até 12 meses. O desfecho combinado de ECAM foi definido como: morte cardíaca, infarto agudo do miocárdio (IAM) e revascularização

do vaso-alvo (RVA). Como regra, todas as mortes foram consideradas cardíacas, a não ser que uma causa não-cardíaca pudesse ser claramente estabelecida por estudo clínico e/ou patológico. O diagnóstico de IAM foi baseado no aparecimento de nova onda Q patológica em ≥ 2 derivações contíguas no ECG e/ou elevação de CK-MB ou troponina acima do limite superior da normalidade (≥ 3 vezes no caso de IAM periprocedimento). RVA incluiu os casos de RLA. As trombozes de stent foram definidas de acordo com os critérios do Academic Research Consortium (ARC)²³ em: definitiva [presença de síndrome coronária aguda (SCA) + confirmação angiográfica ou anatomopatológica da oclusão do stent]; provável (ocorrência de morte súbita ≤ 30 dias pós-procedimento índice ou IAM no território miocárdico tratado, sem confirmação angiográfica da oclusão do stent); e possível (ocorrência de morte súbita > 30 dias após o procedimento índice). As trombozes de stent ainda foram classificadas de acordo com a ocorrência temporal: aguda (< 24 horas), subaguda (entre 1 dia e 30 dias), tardia (entre 1 mês e 12 meses), e muito tardia (> 12 meses). A definição de sangramento maior obedeceu aos critérios TIMI,²⁴ incluindo hemorragia intracraniana ou queda ≥ 5 g/dl na concentração de hemoglobina ou queda absoluta $\geq 15\%$ no hematócrito. O sucesso angiográfico foi definido como estenose residual $< 30\%$ ao final do procedimento. O sucesso do procedimento foi definido como sucesso angiográfico + ausência de ECAM durante a hospitalização índice.

O seguimento clínico foi realizado 1 mês, 6 meses, 12 meses e 24 meses após o procedimento, e consistiu de visita médica ou contato telefônico realizados segundo protocolo pré-definido. Todos os eventos adversos reportados foram independentemente adjudicados por um CEC, incluindo três experientes profissionais das áreas de cardiologia clínica e invasiva. Para a análise atual, foram reportados os resultados do procedimento e do seguimento clínico até 6 meses.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências e porcentuais. As variáveis quantitativas foram apresentadas como média e desvio padrão.

RESULTADOS

No total, 557 pacientes foram incluídos entre setembro de 2008 e setembro de 2010; entretanto, 22 pacientes foram excluídos por não receberem o stent do estudo (Xience™ V). Dessa forma, 535 pacientes foram considerados para análise (Figura 1).

Características clínicas basais

No geral, a média de idade era de $62,7 \pm 11,1$ anos e 32% eram do sexo feminino. Os fatores de risco mais prevalentes incluíam hipertensão arterial sistêmica

e dislipidemia, e 40,2% da amostra tinham diagnóstico de diabetes melito; além disso, praticamente metade da população tinha histórico de revascularização prévia (percutânea ou cirúrgica) (Tabela 1). Com relação à apresentação clínica, 41,9% foram submetidos a ICP por SCA, sendo 4,1% com diagnóstico de IAM com supra-desnivelamento de segmento ST. No pré-procedimento, o uso de medicações orais incluía: betabloqueadores, 60,9%; antagonistas de canal de cálcio, 14%; inibidores da enzima conversora de angiotensina, 31,8%; antagonistas do receptor da angiotensina II, 23,6%; estatinas, 69,4%; nitratos, 31%; e diuréticos, 17,4%.

Dados angiográficos e procedimento

Os dados angiográficos são apresentados na Tabela 2. A artéria descendente anterior foi o vaso-alvo mais tratado, incluindo seu segmento proximal em 18,6% dos casos. Das lesões envolvendo bifurcação, 59% apresentavam comprometimento significativo dos dois ramos. Adicionalmente, lesões de elevada complexidade (tipo B2/C) foram encontradas na maioria dos casos (68,9%), e certas características, como presença de trombo e oclusão total/fluxo coronário comprometido, tiveram amostragem representativa no Registro. Disfunção moderada/grave do ventrículo esquerdo foi encontrada em 12,7% dos pacientes.

Durante o procedimento, a via radial foi utilizada em cerca de um quarto dos casos e o implante de múltiplos stents foi realizado em 13,8% dos pacientes. Apenas 13 pacientes (2,4%) tiveram procedimento estagiado. No pré-procedimento, as médias de extensão da lesão, diâmetro de referência e diâmetro de estenose foram de $17,8 \pm 7,3$ mm, $3 \pm 1,4$ mm e $82,9 \pm 10,1\%$, respectivamente. De forma correspondente, as médias dos valores nominais de extensão e diâmetro do stent foram de $19,9 \pm 5,3$ mm e $3 \pm 0,4$ mm, respectivamente (Tabela 3). Ao final da ICP, o sucesso angiográfico foi obtido em 99,7% das lesões e o sucesso do procedimento, em 98% dos pacientes.

Na alta hospitalar, terapia antiplaquetária dupla foi prescrita a todos os pacientes. No seguimento, as taxas de aderência foram de 98,5% para aspirina, de 97,7% para clopidogrel e de 1,7% para ticlopidina aos 30 dias, e de 95,8% para aspirina, de 95,5% para clopidogrel e de 2,1% para ticlopidina aos 6 meses.

Eventos clínicos

As taxas de eventos cumulativos até 6 meses são apresentadas na Figura 2. Na fase intra-hospitalar, não houve casos de morte; no entanto, 10 pacientes (1,9%) apresentaram IAM periprocedimento (9 IAM sem onda Q e 1 IAM com onda Q). No seguimento de 30 dias, a taxa cumulativa de ECAM totalizou 2,4%. Entre a alta hospitalar e o seguimento de 30 dias, houve 2 casos de RVA (incluindo 1 RLA) e 1 caso de morte cardíaca. No seguimento de 6 meses, a taxa cumulativa de ECAM foi de 4,3%, incluindo 5 casos de morte

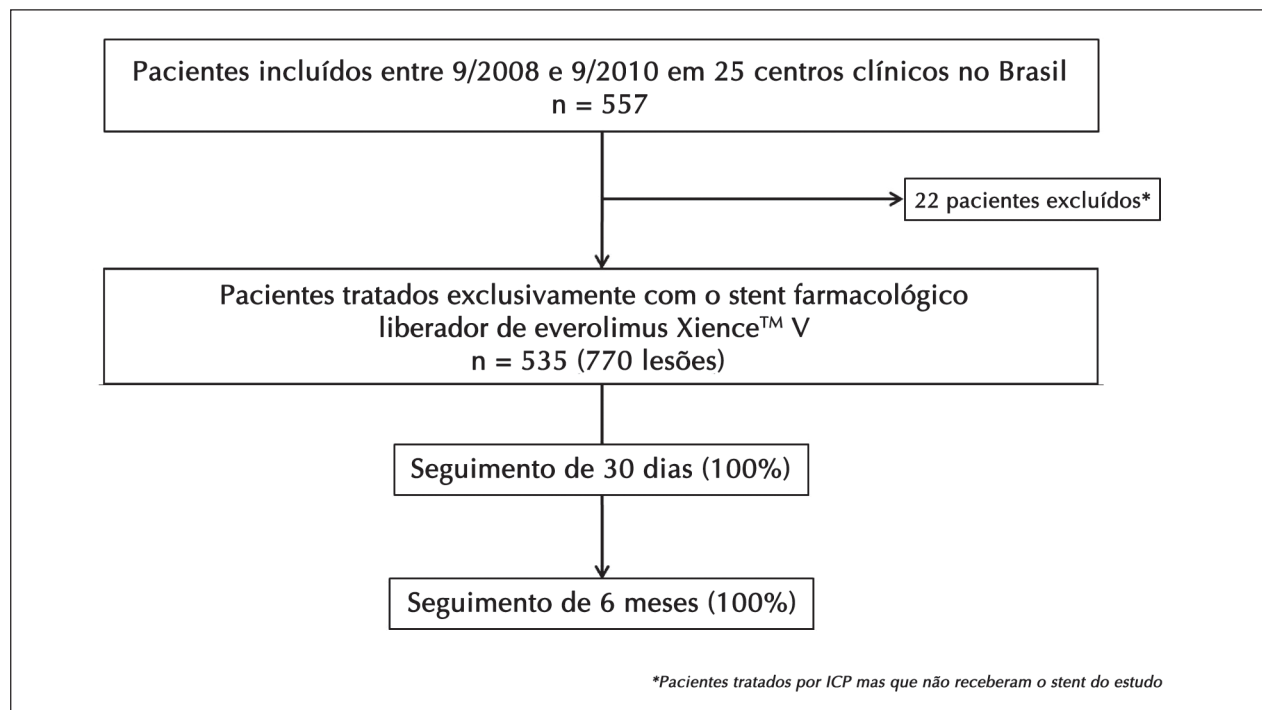


Figura 1 - Fluxograma do Registro BRAVO. ICP = intervenção coronária percutânea.

cardíaca. A Tabela 4 descreve os casos de morte até 6 meses.

Em relação à trombose de stent, ocorreram 4 casos até 6 meses de acompanhamento, representando uma taxa total de 0,75%. De acordo com o ARC, as trombozes de stent foram classificadas como: definitiva/fase aguda (n = 1), provável/fase subaguda (n = 1), e possível/fase tardia (n = 2); logo, a taxa de trombose de stent definitiva/provável foi de 0,4%. Por último, foram reportados 2 casos de sangramento maior até 6 meses.

DISCUSSÃO

Neste Registro, incluindo pacientes e lesões complexas tratados em múltiplos centros nacionais, o SF de segunda geração Xience™ V demonstrou excelentes resultados imediatos (sucesso do procedimento em 98%) e efetividade clínica e segurança sustentadas até o seguimento a médio prazo (6 meses). Esses achados, de certa forma, confirmam o desempenho do stent Xience™ V já demonstrado em diferentes cenários envolvendo subgrupos selecionados e também de maior complexidade.

No estudo SPIRIT I, o stent Xience™ V esteve associado a significativa redução da perda tardia do lúmen vs. SNF (0,10 mm vs. 0,87 mm; $P < 0,001$), sendo a taxa de RLA com Xience™ V aos 6 meses de 3,8% sem ocorrência de trombose de stent.¹⁵ Já na comparação de não-inferioridade entre os stents Xience™ V e Taxus™ nos estudos SPIRIT II e III, a perda tardia do lúmen foi

significativamente menor com Xience™ V e os desfechos clínicos nos braços tratados com Xience™ V incluíram taxas de RLA entre 1,8% e 3,8%, e trombose de stent em torno de 0,5%.^{25,26} Nesses estudos, a média da extensão das lesões variou de 10,5 mm a 14,7 mm e as proporções de diabéticos e de SCA variaram de 11% a 28% e em torno de 20% a 30%, respectivamente.^{15,25,26} Na análise de superioridade realizada no estudo SPIRIT IV, o stent Xience™ V demonstrou menores taxas de RLA e trombose de stent quando comparado ao stent Taxus™, sendo o benefício absoluto maior naqueles com múltiplas lesões. Entretanto, pacientes em vigência de SCA foram excluídos.²⁷ A análise desses indivíduos (SCA) foi contemplada no estudo randomizado COMPARE, novamente confrontando stents liberadores de everolimus vs. Taxus™ em pacientes da prática clínica, e os resultados demonstraram superioridade dos SFs liberadores de everolimus nos desfechos tanto clínicos como de segurança.²⁸ Na análise atual, a extensão da lesão e a prevalência de diabéticos e SCA foram relativamente maiores comparativamente às séries SPIRIT e COMPARE;^{15,25,26,28} mesmo assim, tais fatores parecem não ter influenciado os desfechos clínicos de RLA (< 1%) e trombose de stent definitiva/provável (0,4%) aos 6 meses.

A superioridade do SF de segunda geração Xience™ V sobre o SF de primeira geração Taxus™ tem sido demonstrada de maneira consistente.^{25,26,28} No entanto, a superioridade da segunda geração de SFs sobre o stent Cypher™ liberador de sirolimus (Cordis, Miami,

TABELA 1
Características clínicas basais

Variável	n = 535
Média de idade, anos	62,7 ± 11,1
Sexo feminino, n (%)	171 (32)
Diabetes melito, n (%)	214 (40)
Insulinodependente	60 (11,2)
Hipertensão arterial sistêmica, n (%)	433 (80,9)
Dislipidemia, n (%)	407 (76,1)
História de tabagismo, n (%)	234 (43,7)
Tabagismo atual	101 (18,9)
História familiar de DAC, n (%)	265 (49,5)
IAM prévio, n (%)	133 (24,9)
ICP prévia, n (%)	206 (38,5)
CRM prévia, n (%)	54 (10,1)
AVE prévio, n (%)	21 (3,9)
ICC classe 3 ou 4*, n (%)	39 (7,3)
Insuficiência renal†, n (%)	33 (6,2)
Doença vascular periférica, n (%)	25 (4,7)
Apresentação clínica, n (%)	
Isquemia silenciosa	121 (22,6)*
Angina estável	190 (35,5)
SCA	224 (41,9)
- Angina instável	156 (29,2)
- IAM sem supradesnivelamento do segmento ST	46 (8,6)
- IAM com supradesnivelamento do segmento ST	22 (4,1)

* De acordo com a classificação da New York Heart Association (NYHA). † Definida pela dosagem de creatinina sérica basal ≥ 1,5 mg/dl. * Inclui 21 pacientes pós-infarto agudo do miocárdio recente (< 30 dias). AVE = acidente vascular encefálico; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; DAC = doença arterial coronária; IAM = infarto agudo do miocárdio; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; ICP = intervenção coronária percutânea; n = número de pacientes; SCA = síndrome coronária aguda.

Estados Unidos) ainda não foi claramente demonstrada. Acrescenta-se a isso o fato de a perda tardia do lúmen do stent Xience™ V se encontrar na mesma zona de variação dos stents Cypher™ (< 0,20 mm).^{2,15,25,26} De forma semelhante aos achados da série SPIRIT, estudos anteriores comparando o desempenho de SFs de primeira geração (Cypher™ vs. Taxus™) em subgrupos complexos evidenciaram superioridade do stent Cypher™.^{29,30} O Registro e-Cypher foi o primeiro grande registro de mundo real a avaliar o impacto dos SFs, no caso Cypher™, em escala global. Nesse estudo, mais de 15 mil pacientes foram incluídos em todo o mundo, e a prevalência de diabéticos e de SCA foi de 28,6% e 45,9%, respectivamente, e 40,1% desses pacientes tinham revascularização prévia (ICP ou cirúrgica). Outras características incluíam: extensão da lesão,

TABELA 2
Características angiográficas

Variável	n = 535 (770 lesões)
Vaso-alvo, n (%)	
DA	335 (46,1)
Cx	181 (23,5)
CD	213 (27,7)
TCE	21 (2,7)
Calcificação moderada/grave, n (%)	176 (22,9)
Bifurcação, n (%)	89 (11,6)
Trombo, n (%)	51 (6,6)
Oclusão total, n (%)	48 (6,2)
Reestenose intrastent, n (%)	54 (7)*
Tipo de lesão (ACC/AHA), n (%)	
A	50 (6,5)
B1	189 (24,6)
B2	309 (40,1)
C	222 (28,8)
Fluxo TIMI pré-procedimento, n (%)	
Grau 0/1	59 (7,7)
Grau 2	29 (3,8)
Grau 3	682 (88,6)
Extensão da lesão, mm	17,8 ± 7,3 [†]
Diâmetro de referência do vaso, mm	3 ± 1,4 [†]
Diâmetro de estenose, %	82,9 ± 10,1 [†]

* Inclui 5 casos de reestenose intrastent pós-stent farmacológico. † Análise visual. ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; CD = coronária direita; Cx = circunflexa; DA = descendente anterior; n = número de pacientes; TCE = tronco de coronária esquerda; TIMI = *Thrombolysis In Myocardial Infarction*.

17,2 mm (análise visual); lesão tipo B2/C, 85,7%; e implante de múltiplos stents, 28,1%. No seguimento de 6 meses, as taxas de óbito cardíaco, IAM e RLA foram, respectivamente, de 1%, 0,9% e 1,5%.³¹ Outros estudos avaliaram o impacto dos SFs em escala nacional. O Registro *Drug-Eluting Stent In the REal World* (DESIRE) tem avaliado os resultados tardios de uma grande coorte de pacientes não-selecionados submetidos a ICP de rotina ou emergência com SF em um centro clínico (inclusão em andamento).¹⁰ Em uma análise recente (n = 4.000), a prevalência de diabetes melito era de 30,5%, 50,2% tinham histórico de revascularização prévia, e 41,1% apresentaram-se com SCA (IAM recente em 15,6%). Além disso, a extensão da lesão era de 17,3 mm (pela angiografia quantitativa), 63,7% das lesões eram tipo B2/C, procedimento com implante de múltiplos stents foi realizado em 46,3% dos casos, e 41,9% dos vasos tratados envolviam a artéria descendente anterior. Notavelmente, os stents utilizados eram em sua maioria SFs de primeira gera-

TABELA 3
Dados do procedimento

Variável	n = 535 (770 lesões)
Acesso radial, n (%)	136 (25,4)
Uso de inibidor da glicoproteína IIb/IIIa, n (%)	35 (6,5)
Uso de ultrassom intracoronário, n (%)	35 (6,5)
Pré-dilatação, n (%)	425 (55,2)
Extensão nominal do balão, mm	15,4 ± 4,4
Diâmetro nominal do balão, mm	2,5 ± 0,4
Pressão de insuflação do balão, atm	11,8 ± 3,4
> 1 stent implantado, n (%)	13,8 (74)
Stent implantado, n (%)	100 (770)
Extensão nominal do stent, mm	19,9 ± 5,3
Diâmetro nominal do stent, mm	3 ± 0,4
Pressão de liberação do stent, atm	14,7 ± 2,9
Pós-dilatação, n (%)	324 (42,1)
Extensão nominal do balão, mm	12,6 ± 4,8
Diâmetro nominal do balão, mm	3,2 ± 0,7
Pressão de insuflação do balão, atm	18,0 ± 2,7
Fluxo TIMI grau 3, n (%)	756 (98,2)

n = número de pacientes; TIMI = *Thrombolysis In Myocardial Infarction*.

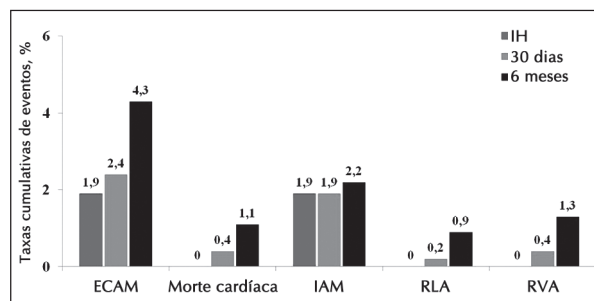


Figura 2 - Taxas cumulativas de eventos, incluindo a fase intra-hospitalar e os seguimentos de 30 dias e 6 meses. ECAM = eventos cardíacos adversos maiores (morte cardíaca, infarto agudo do miocárdio e revascularização do vaso-alvo); IAM = infarto agudo do miocárdio; IH = intra-hospitalar; RLA = revascularização da lesão-alvo; RVA = revascularização do vaso-alvo.

ção (inclusão iniciada em 2002), incluindo stents Cypher™ em 76% e Taxus™ em 7% (SFs liberadores de everolimus em 8,3%). Na evolução tardia até 9 anos (mediana de 4,2 anos), as incidências cumulativas de óbito cardíaco, IAM e RLA foram de 4,1%, 6,9% e 4,9%, respectivamente.³² No Registro BRAVO, 40% eram diabéticos, 48,6% tinham histórico de revascularização prévia, e 41,9% apresentaram-se com SCA (IAM em 12,7%). Comparativamente ao Registro DESIRE,³² os pacientes do estudo BRAVO tinham prevalência um pouco maior

de lesões complexas (68,9% tipo B2/C) e comprometimento da artéria descendente anterior (46,1%); no entanto, os procedimentos com implante de múltiplos stents representaram < 15% dos casos. Ao final de 6 meses de seguimento, as taxas de ECAM foram semelhantes às encontradas no Registro e-Cypher aos 6 meses,³¹ incluindo óbito cardíaco de 1,1%, IAM de 2,2% e RLA de 0,9%. É interessante notar que a maioria dos eventos observados no Registro DESIRE, principalmente óbito e RLA, ocorreu após os 6 meses de seguimento.³² A evolução clínica tardia de pacientes tratados com o stent Xience™ V tem sido reportada na série SPIRIT. Caixeta et al.¹⁸ reportaram o seguimento tardio dos estudos SPIRIT II e III em uma subanálise combinada envolvendo 1.302 pacientes randomizados para tratamento com o stent Xience™ V (n = 892) vs. Taxus™ (n = 410). Aos 3 anos, as taxas de óbito cardíaco, IAM e RLA foram de 1,3%, 3,8% e 6,8% com Xience™ V vs. 2,3%, 6,7% e 12,7% com Taxus™, respectivamente (P = 0,22 para morte cardíaca, P = 0,04 para IAM, e P = 0,001 para RLA).¹⁸ É importante salientar que em ambos os estudos (SPIRIT II e III) o reestudo angiográfico era parte do protocolo,^{25,26} o que pode ter influenciado as taxas de RLA. Já no seguimento tardio (2 anos) do estudo SPIRIT IV (sem reestudo angiográfico protocolar), a taxa de RLA foi de 4,5% com Xience™ V e de 6,9% com Taxus™ (P = 0,004).¹⁹ Dessa forma, a ausência de reestudo angiográfico protocolar poderia, pelo menos em parte, explicar as taxas relativamente baixas de RLA encontradas nos registros BRAVO, DESIRE e e-Cypher.^{10,31,32}

As taxas de trombose de stent no Registro BRAVO foram baixas e comparáveis aos resultados encontrados nos estudos SPIRIT IV e COMPARE, em que a maioria das trombozes de stent ocorreu no primeiro mês.^{27,28} Atualmente, é consensual o fato de que os eventos trombóticos precoces pós-SFs estejam associados a fatores relacionados ao procedimento (por exemplo, subexpansão do stent) e interrupção precoce da terapia antiplaquetária dupla.^{33,34} No entanto, os eventos tardios têm sido objeto de preocupação, uma vez que, mesmo sendo um fenômeno raro, permanecem não totalmente esclarecidos e associados a elevados índices de morbidade e mortalidade.³⁴⁻³⁶ Casos de trombose de stent tardia e muito tardia têm sido sistematicamente reportados com SFs de primeira geração, sendo reportados incrementos da ordem de 0,3% a 0,6% ao ano nas taxas de trombose de stent em populações de mundo real.^{30,36-38} Tais achados não foram observados com o stent Xience™ V até o presente. De fato, uma metanálise recente de Baber et al.³⁹ analisou 13 estudos randomizados comparando o stent Xience™ V vs. outros SFs não-liberadores de everolimus, e os resultados no seguimento médio de 22 meses demonstraram taxas de IAM, RLA e trombose de stent significativamente menores com o stent Xience™ V. Embora as razões não estejam totalmente esclarecidas, especula-se que a biocompatibilidade dos agentes carreadores poderia justificar,

TABELA 4
Descrição dos casos de óbito até 6 meses de seguimento

Caso	Idade (anos)	Sexo	Antecedentes	Indicação	Vaso-alvo	Sucesso	Evento primário	Dias pós-ICP	Adjudicação*
1	70	M	HAS, dislipidemia, tabagismo atual, ICC, marcapasso definitivo	AE II	CD	Sim	Sangramento retal	20	Morte não-cardíaca
2	63	F	Diabetes melito, HAS, dislipidemia, tabagismo prévio, IRC (em hemodiálise), HVE	SCA	CD	Sim	Broncoaspiração (pós-colonosopia)	27	Morte não-cardíaca
3	75	F	Diabetes melito, HAS, dislipidemia	Isquemia silenciosa	DA	Sim	Morte súbita	28	Morte cardíaca (TS provável)
4	80	M	HAS, dislipidemia, tabagismo atual, ICC, marcapasso definitivo	AE II	CD	Sim	Morte súbita	42	Morte cardíaca (TS possível)
5	62	F	Diabetes melito, HAS, dislipidemia, IRC	SCA	DA (bifurcação) [†]	Sim	Edema agudo de pulmão	127	Morte cardíaca
6	63	F	Diabetes melito, HAS, dislipidemia, IAM prévio, ICP prévia	SCA [‡]	DA	Sim	Edema agudo de pulmão	138	Morte cardíaca
7	58	M	HAS, dislipidemia, tabagismo prévio, DVP, AVE, neoplasia pulmonar	SCA	DA + CD	Sim	Insuficiência respiratória	142	Morte não-cardíaca
8	87	M	HAS, dislipidemia	SCA	DA	Sim	AVE hemorrágico	153	Morte não-cardíaca
9	77	M	Diabetes melito, HAS, dislipidemia, IRC (em hemodiálise)	SCA	DA (2 lesões)	Sim	Morte súbita	154	Morte cardíaca (TS possível)

* Comitê de Eventos Clínicos independente. † Lesão tratada com estratégia provisional (stent único). ‡ Pós-infarto agudo do miocárdio recente (< 30 dias), não na fase aguda. AE = angina estável (segundo classificação da Canadian Cardiovascular Society); AVE = acidente vascular encefálico; CD = coronária direita; DA = descendente anterior; DVP = doença vascular periférica; F = feminino; HAS = hipertensão arterial sistêmica; HVE = hipertrofia ventricular esquerda; IAM = infarto agudo do miocárdio; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; ICP = intervenção coronária percutânea; IRC = insuficiência renal crônica; M = masculino; SCA = síndrome coronária aguda; TS = trombose de stent.

pelo menos em tese, tais achados. Os polímeros duráveis utilizados nos stents de primeira geração têm sido associados a estímulo inflamatório local persistente e endotelização incompleta e/ou tardia, fatores esses que têm sido associados à ocorrência de trombose de stent; já estudos com fluoropolímero (polímero durável utilizado no dispositivo Xience™ V) têm demonstrado elevado padrão de biocompatibilidade sem comprometimento da endotelização após o implante.^{15,40-42} Mesmo assim, mais dados são necessários a fim de confirmar essa hipótese.

Finalmente, vários estudos identificaram preditores de trombose de stent em pacientes da prática clínica tratados com SF. Pesquisadores demonstraram os seguintes preditores desse evento nas fases subaguda e tardia e também na trombose de stent total: descontinuação precoce da terapia antiplaquetária dupla, insuficiência renal crônica, bifurcação, diabetes melito e baixa fração de ejeção do ventrículo esquerdo, sendo

a extensão da lesão um preditor de trombose de stent subaguda.³⁴ Já uma subanálise do Registro DESIRE identificou tabagismo atual, ICP no IAM recente, morfologia complexa da lesão, múltiplos stents implantados e subexpansão do stent como preditores.³⁶ No Registro BRAVO, a taxa de trombose de stent definitiva/provável foi baixa (0,4% ou 2 casos em 535 pacientes). No primeiro caso, um paciente com SCA (angina instável) e lesão envolvendo bifurcação foi tratado com técnica de 2 stents (*culotte*) e apresentou, ainda na fase aguda, trombose não-oclusiva do vaso. No segundo caso, classificado como trombose de stent provável, uma paciente com quadro de isquemia silenciosa implantou stent no primeiro ramo diagonal e evoluiu com morte súbita aos 28 dias. Já os casos de trombose de stent possível incluíram 2 pacientes, um dos quais com isquemias anterior e inferior (detectadas pelo exame de cintilografia) apresentava artéria descendente anterior ocluída e artéria coronária direita com

estenose suboclusiva ostial e fluxo TIMI 2, e coronária direita emitindo circulação colateral para descendente anterior. Mesmo tendo realizado ICP sem intercorrências para coronária direita, a paciente sofreu morte súbita 42 dias após a ICP, e já havia apresentado queixa de dispnéia aos esforços no dia anterior. Já o quarto e último paciente tratou duas lesões na artéria descendente anterior (segmentos proximal e distal) e sofreu morte súbita no seguimento de 154 dias (Tabela 4). É interessante destacar que todos os pacientes com trombose de stent estavam em uso de terapia antiplaquetária dupla.

CONCLUSÕES

No Registro BRAVO incluindo pacientes e lesões complexas tratados em múltiplos centros nacionais, o SF de segunda geração Xience™ V demonstrou excelentes resultados imediatos (sucesso do procedimento em 98%) e efetividade clínica e segurança sustentadas até o seguimento a médio prazo (6 meses). Os resultados do seguimento a longo prazo são aguardados.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de reconhecer a dedicação e competência das seguintes profissionais do Cardiovascular Research Center, envolvidas no Registro BRAVO: Juliana Polachini de Castro, gerente de Pesquisa Clínica, e Camila Mastrantonio, monitora de Pesquisa Clínica.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses relacionado a este manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IM, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2001;103(2):192-5.
2. 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.
3. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;350(3):221-31.
4. 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.
5. Colombo A, Chieffo A. Drug-eluting stent update 2007: Part III: Technique and unapproved/unsettled indications (left main, bifurcations, chronic total occlusions, small vessels and long lesions, saphenous vein grafts, acute myocardial infarctions, and multivessel disease). *Circulation*. 2007;116(12):1424-32.
6. Brodie BR, Stuckey T, Downey W, Humphrey A, Bradshaw B, Metzger C, et al. Outcomes and complications with off-label use of drug-eluting stents: results from the STENT (Strategic Transcatheter Evaluation of New Therapies) Group. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1(4):405-14.
7. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation*. 2009;119(25):3198-206.
8. Costa RA, Moussa ID. Percutaneous treatment of coronary bifurcation lesions in the era of drug-eluting stents. *Minerva Cardioangiol*. 2006;54(5):577-89.
9. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, Saia F, Arampatzis CA, Hoye A, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "real world": the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation*. 2004;109(2):190-5.
10. Sousa A, Costa JR Jr, Moreira AC, Cano M, Maldonado G, Costa RA, et al. Long-term clinical outcomes of the Drug-Eluting Stents in the Real World (DESIRE) Registry. *J Interv Cardiol*. 2008;21(4):307-14.
11. Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, van Domburg R, Juni P, Vaina S, et al. Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(14):1134-40.
12. Ellis SG, Colombo A, Grube E, Popma JJ, Koglin J, Dawkins KD, et al. Incidence, timing, and correlates of stent thrombosis with the polymeric paclitaxel drug-eluting stent: a TAXUS II, IV, V, and VI meta-analysis of 3,445 patients followed for up to 3 years. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(10):1043-51.
13. Meredith IT, Ormiston J, Whitbourn R, Kay IP, Muller D, Bonan R, et al. First-in-human study of the endeavor abt-578-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent system in de novo native coronary artery lesions: Endeavor I trial. *EuroIntervention*. 2005;1(2):157-64.
14. Costa RA, Lansky AJ, Mintz GS, Mehran R, Tsuchiya Y, Negoita M, et al. Angiographic results of the first human experience with everolimus-eluting stents for the treatment of coronary lesions (the FUTURE I trial). *Am J Cardiol*. 2005;95(1):113-6.
15. Serruys PW, Ong AT, Piek JJ, Neumann FJ, van der Giessen WJ, Wiemer M, et al. A randomized comparison of a durable polymer Everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: the SPIRIT FIRST trial. *EuroIntervention*. 2005;1(1):58-65.
16. Costa RA, Lansky AJ, Abizaid A, Mueller R, Tsuchiya Y, Mori K, et al. Angiographic results of the first human experience with the Biolimus A9 drug-eluting stent for de novo coronary lesions. *Am J Cardiol*. 2006;98(4):443-6.
17. Wiemer M, Serruys PW, Miquel-Hebert K, Neumann FJ, Piek JJ, Grube E, et al. Five-year long-term clinical follow-up of the XIENCE V everolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions: the SPIRIT FIRST trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;75(7):997-1003.
18. Caixeta A, Lansky AJ, Serruys PW, Hermiller JB, Ruygrok P, Onuma Y, et al. Clinical follow-up 3 years after everolimus-and paclitaxel-eluting stents: a pooled analysis from the SPIRIT II (A Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions) and SPIRIT III (A Clinical Evaluation of the Investigational Device XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System [IECSS] in the Treatment of Subjects With De Novo Native Coronary Artery Lesions) randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(12):1220-8.

19. Stone GW, Rizvi A, Sudhir K, Newman W, Applegate RJ, Cannon LA, et al. Randomized comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents. 2-year follow-up from the SPIRIT (Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) IV trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(1):19-25.
20. Patel JK, Kobashigawa JA. Everolimus: an immunosuppressive agent in transplantation. *Expert Opin Pharmacother*. 2006; 7(10):1347-55.
21. Mattos LA, Lemos 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.
22. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation*. 2007;115(6):813-8.
23. 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): 2344-51.
24. 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(1): 142-54.
25. Serruys PW, Ruygrok P, Neuzner J, Piek JJ, Seth A, Schofer JJ, et al. A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent: the SPIRIT II trial. *EuroIntervention*. 2006;2(3):286-94.
26. Stone GW, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J, et al. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA*. 2008;299(16):1903-13.
27. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1663-74.
28. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, Wassing J, van Mieghem C, Goedhart D, et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet*. 2010;375(9710):201-9.
29. Birkmeier KA, Kastrati A, Byrne RA, Holle H, Schulz S, Tiroch K, et al. Five-year clinical outcomes of sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in high-risk patients. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77(4):494-501.
30. 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-institutional cohort study. *Lancet*. 2007;369(9562):667-78.
31. Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, Guyon P, Lotan C, Schofer J, et al. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry. *Circulation*. 2006;113(11):1434-41.
32. Costa RA, Sousa A, Moreira A, Costa Jr JR, Maldonado G, Cano M, et al. Stent thrombosis up to 9 years follow-up in real-world patients undergoing drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:B22.
33. Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, Yang YM, Moussa I, Weisz G, et al. Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(7):995-8.
34. Airoldi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293(17):2126-30.
35. Airoldi F, Colombo A, Morici N, Latib A, Cosgrave J, Buellesfeld L, et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation*. 2007;116(7):745-54.
36. Costa RA, Sousa AGMR, Moreira A, Costa Jr RC, Maldonado G, Cano M, et al. Trombose de stent farmacológico no “mundo-real”: análise crítica do Registro DESIRE (Drug-Eluting Stent in the Real World). *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2008; 16(2):144-54.
37. Costa JR Jr, Sousa A, Moreira AC, Costa RA, Cano M, Maldonado G, et al. Incidence and predictors of very late (> or = 4 years) major cardiac adverse events in the desire (drug-eluting stents in the real world)-late registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(1):12-8.
38. Feres F, Costa JR Jr, Abizaid A. Very late thrombosis after drug-eluting stents. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;68(1):83-8.
39. Baber U, Mehran R, Sharma SK, Brar S, Yu J, Suh JW, et al. Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: A meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(15):1569-77.
40. van der Giessen WJ, Lincoff AM, Schwartz RS, van Beusekom HM, Serruys PW, Holmes DR Jr, et al. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation*. 1996; 94(7):1690-7.
41. Suzuki T, Kopia G, Hayashi S, Bailey LR, Llanos G, Wilensky R, et al. Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. *Circulation*. 2001; 104(10):1188-93.
42. Virmani R, Kolodgie FD, Farb A. Drug-eluting stents: are they really safe? *Am Heart Hosp J*. 2004;2(2):85-8.