

O PRESENTE E O FUTURO

REVISÃO DO ESTADO DA ARTE

Reestenose, trombose de stent e complicações hemorrágicas: navegando entre Cila e Caríbdis



Juan Torrado MD, PhD,^{a,b} Leo Buckley, PharmD,^a Ariel Durán, MD,^b Pedro Trujillo, MD,^b Stefano Toldo, PhD,^a Juan Valle Raleigh, MD,^c Antonio Abbate, MD, PhD,^{a,d} Giuseppe Biondi-Zoccai, MD, MStat,^{e,f} Luis A. Guzmán, MD^a

RESUMO

O campo da cardiologia intervencionista evoluiu significativamente ao longo de 40 anos ao superar diversos desafios. A introdução dos stents farmacológicos de primeira geração reduziu significativamente as taxas de reestenose, mas à custa de um aumento da trombose tardia do stent. A terapia antitrombótica prolongada reduziu as taxas de trombose de stent, mas à custa do aumento dos sangramentos. Embora o advento dos stents farmacológicos de segunda geração tenha posteriormente reduzido a incidência de trombose tardia do stent, sua natureza permanente impede a recuperação completa da estrutura e função vasculares, apresentando um risco semelhante de falha muito tardia do stent. Na era atual da cardiologia intervencionista, o equilíbrio entre trombose de stent, reestenose e sangramento apresenta-se como um desafio particularmente complexo. Nesta revisão, os autores destacam os principais fatores que contribuem para a trombose de stent tardia/muito tardia, tendo como alvo a reestenose de stent, e discutem os avanços evolutivos na tecnologia dos stents e na terapia antiplaquetária para aperfeiçoar ainda mais o cuidado aos pacientes com doença arterial coronariana. (J Am Coll Cardiol 2018;71:1676-95) © 2018 pela American College of Cardiology Foundation.

Embora a introdução dos stents metálicos tenha reduzido significativamente as complicações associadas à angioplastia com balão, reduzindo as cirurgias emergenciais de revascularização miocárdica e a reestenose, os próprios stents metálicos estavam relacionados a um grave fenômeno, a trombose de stent (TS) (1, 2). A TS constitui-se em uma das complicações mais catastróficas da intervenção coronariana percutânea (ICP), apresentando-se tipicamente como infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) ou como morte súbita cardíaca, com necessidade de atendimento de emergência com repetição da ICP. A incorporação da terapia antiplaquetária dupla (TAPD), bem como, em paralelo, de melhorias nas técnicas de implantação dos stents, proporcionou um certo alívio a esta complicação, em especial ao reduzir os eventos de TS precoce (<30 dias) (2, 3).

A utilização maciça de stents metálicos revelou outra limitação do dispositivo: uma perda progressiva do lúmen arterial dentro do stent observada vários meses após à ICP (4, 5). Com um curso mais benigno, a reestenose intra-stent (RIS) reduziu a eficácia global da técnica, levando à angina recorrente e à necessidade de procedimentos adicionais de revascularização da lesão-alvo (RLA) (6). A demonstração do envolvimento da hiperplasia neointimal (HNI) como principal mecanismo da RIS motivou a introdução dos stents farmacológicos (SF) de primeira geração (1G-SF) (7). Esses stents apresentaram resultados marcantes na redução da RIS, mas observou-se um aumento inesperado e preocupante da TS tardia e muito tardia (>30 dias a 1 ano e >1 ano, respectivamente), provocando um aumento reflexo da intensidade e da duração da TAPD (8). No entanto, as terapias antitrombóticas



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster.



^a Department of Cardiology, VCU Pauley Heart Center, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virgínia, EUA; ^b Department of Cardiology, Clinica Hospital, School of Medicine, Republic University, Montevideu, Uruguai; ^c Department of Cardiology, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina; ^d Victoria Johnson Research Laboratory, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virgínia, EUA; ^e Department of Medico-Surgical Sciences and Biotechnologies, Sapienza University of Rome, Latina, Itália; e ^f Department of AngioCardioNeurology, IRCCS Neuromed, Pozzilli, Itália. O Prof. Biondi-Zoccai foi consultor da Abbott Vascular e da Bayer. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

prolongadas introduziram um novo risco em forma de complicações hemorrágicas graves (9).

Um grande passo em frente foi dado na ICP com o advento dos atuais SF de segunda geração (2G-SF), incorporando polímeros mais biocompatíveis ou biodegradáveis e diferentes formulações de liberação dos fármacos e de plataformas e desenhos dos stents, com uma redução associada de RIS, TS, duração da TAPD e sangramentos (10, 11). Novas tecnologias de stent, no entanto, tais como suportes totalmente bioabsorvíveis, infelizmente não cumpriram a promessa de alcançar o ideal teórico de reduzir as complicações muito tardias relacionadas aos stents, e ainda há muito trabalho até que se consiga otimizar ainda mais essa tecnologia (11, 12, 13).

A história dos 40 anos da ICP pode ser ilustrada pelo navio de Ulisses navegando por um estreito, no qual 2 “perigos do mar” situam-se tão próximos um do outro a ponto de representarem uma ameaça inevitável aos marinheiros que por ali passam: evitar o Caríbdis (por exemplo, reestenose) significaria passar muito próximo ao Cila (por exemplo, trombose), assim como evitar a TS representaria aumentar os sangramentos graves. Os objetivos desta revisão são, primeiramente, analisar de que modo a TS tardia encontra-se tão intimamente ligada às tentativas de evitar a reestenose e, posteriormente, revisar os principais avanços na tecnologia dos stents e na terapia antiplaquetária a fim de reduzir ainda mais as ocorrências de TS, mantendo, ao mesmo tempo, um potente efeito antirreestenose e proporcionando os menores riscos possíveis de sangramento.

Para esta revisão, foram pesquisados estudos pertinentes nas bases de dados PubMed/MEDLINE (atualizado em dezembro de 2017) utilizando-se os seguintes termos: trombose de stent, reestenose de stent, terapia antiplaquetária, stent farmacológico, polímero biodegradável e suporte vascular bioabsorvível. Devido ao desenho do presente estudo, que se caracteriza como uma revisão narrativa, nenhum critério formal foi aplicado para a seleção ou avaliação dos estudos.

TS COMO UM “EFEITO ADVERSO” DAS TERAPIAS ANTIRREESTENOSE

DA ANGIOPLASTIA COM BALÃO COMO TRATAMENTO ÚNICO PARA O STENT METÁLICO. A primeira angioplastia com balão (AB) de uma placa aterosclerótica coronariana realizada por Andreas Grüntzig em 1977 (14) marcou o nascimento do campo da cardiologia intervencionista. No entanto, atualmente, com algumas poucas exceções, a AB raramente é utilizada como tratamento único (Figura 1).

Em 1986, os stents metálicos foram introduzidos no arsenal terapêutico, representando o segundo divisor de

águas na história da cardiologia intervencionista (15). Entretanto, o sucesso dos stents metálicos foi inicialmente ofuscado pela ocorrência de episódios graves de TS. Na verdade, o problema da TS foi contornado de maneira ideal mais de uma década depois, somente após 2 avanços fundamentais terem sido alcançados simultaneamente. Primeiro, esquemas antitrombóticos antigos (incluindo heparina, dextrana, varfarina e dipiridamol) foram substituídos por um esquema de TAPD mais seguro (incluindo aspirina e um inibidor do receptor P2Y12) (9, 16). Segundo, houve a compreensão do conceito de técnica de implantação de stent “adequada”, com a estratégia ideal de implantação visando um resultado primário absolutamente perfeito, sem nenhum estreitamento residual, com ausência de dissecções e com a completa expansão e aposição do stent (2, 3, 17).

Inicialmente, os stents eram considerados “procedimentos de resgate” nos casos de ameaça de fechamento ou de fechamento abrupto da artéria após a AB, reduzindo a necessidade de cirurgias de revascularização miocárdica de emergência (17). No entanto, muitos anos depois, o estudo BENESENT (Belgian Netherlands STENT) e o estudo STRESS (STent REStenosis Study) demonstraram que a implantação eletiva do stent de Palmaz-Schatz, de forma rotineira, reduziu significativamente as taxas de reestenose angiográfica em comparação à AB (1, 18). Embora os atuais stents metálicos apresentem uma estrutura geométrica melhor, hastes mais finas (<120 µm) e ligas mais fortes, o risco de HNI e RLA relegou o stent metálico à segunda linha de tratamento (7).

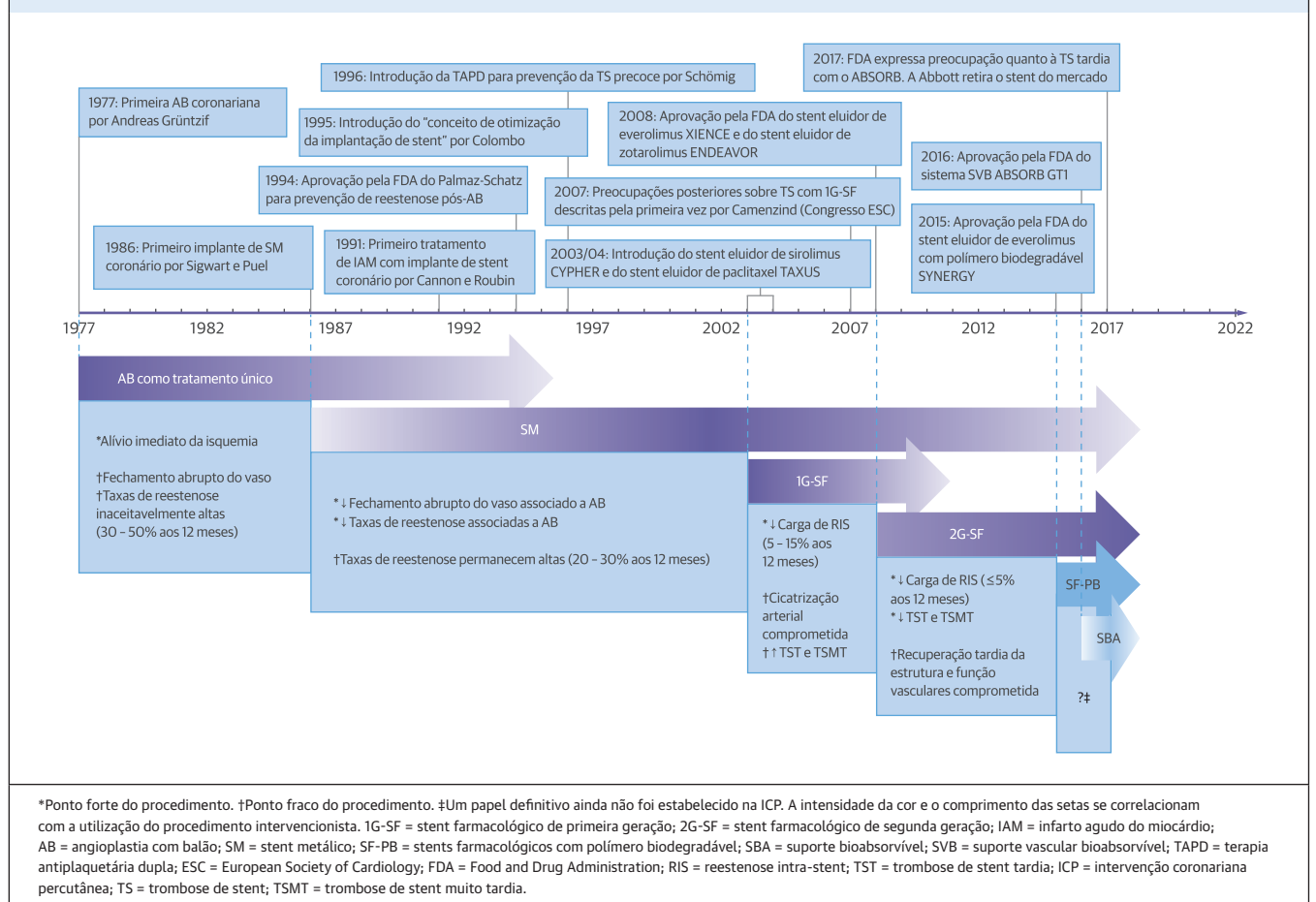
TS TARDIA/MUITO TARDIA ENQUANTO SE PREVINE HNI. A HNI é um fenômeno complexo e dependente do tempo que ocorre em resposta a lesões vasculares profundas após AB e implante de stent. Caracteriza-se pela presença de inflamação, migração de células do músculo liso, proliferação e produção de fibras de colágeno na matriz extracelular (5, 19).

Esforços iniciais para reduzir a HNI incluíram a braquiterapia intracoronária, a qual, apesar dos dados promissores na redução da HNI no seguimento de médio prazo, foi limitada pelo “fenômeno de perda tardia dos resultados” e aumento da TS tardia (20). De fato, foram observadas taxas de TS tardia de ~10%, dependendo do uso da TAPD (20, 21).

Um importante avanço na cardiologia intervencionista foi a introdução dos 1G-SF. Os SF, enquanto mantêm as vantagens mecânicas dos stents metálicos,

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

- 1G-SF**, stent(s) farmacológico(s) de primeira geração
- 2G-SF**, stent(s) farmacológico(s) de segunda geração
- AB**, angioplastia com balão
- BES**, stent(s) eluidor(es) de biolimus (*biolimus-eluting stent*)
- CoCr**, cobalto-cromo
- ECR**, ensaio(s) clínico(s) randomizado(s)
- EES**, stent(s) eluidor(es) de everolimus (*everolimus-eluting stent*)
- FLA**, falha da lesão-alvo
- HNI**, hiperplasia neointimal
- HR**, razão de risco (*hazard ratio*)
- IAMCSST**, infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST
- IC**, intervalo de confiança
- ICP**, intervenção coronariana percutânea
- NA**, neointerossclerose
- OCT**, tomografia de coerência óptica (*optical coherence tomography*)
- OR**, razão de chances (*odds ratio*)
- PtCr**, platina-cromo
- Re-ZES**, stent(s) eluidor(es) de zotarolimus (*zotarolimus-eluting stent*) Resolute
- RIS**, reestenose intra-stent
- RLA**, revascularização da lesão-alvo
- RVA**, revascularização do vaso-alvo
- SCA**, síndrome coronariana aguda
- SES**, stent(s) eluidor(es) de sirolimus (*sirolimus-eluting stent*)
- SF**, stent(s) farmacológico(s)
- SF-PB**, stent(s) farmacológico(s) com polímero biodegradável
- SVB**, suporte(s) vascular(es) bioabsorvível(eis)
- TAPD**, terapia antiplaquetária dupla
- TD**, trombose de dispositivo
- TS**, trombose de stent
- TSMT**, trombose de stent muito tardia
- TST**, trombose de stent tardia

FIGURA 1 Marcos na evolução da ICP nos primeiros 40 anos

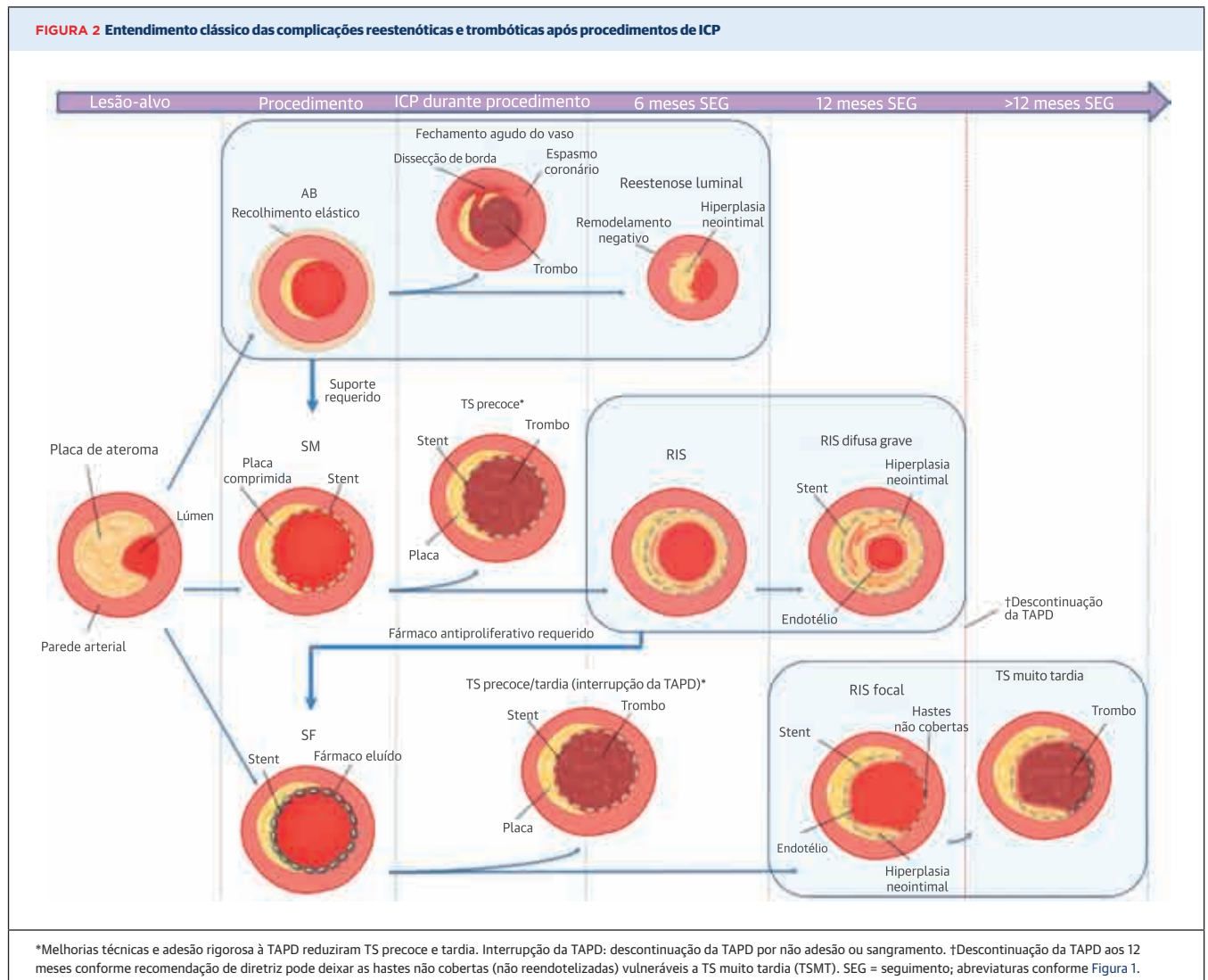
são capazes de administrar de forma eficaz uma terapia antiproliferativa localmente na parede arterial. Na verdade, os 1G-SF tornaram-se rapidamente o tratamento padrão, resultando em taxas de reestenose angiográfica de "apenas um dígito" em seguimentos de 6 a 12 meses (4). Infelizmente, assim como em avanços anteriores na ICP, existem 2 lados da história dos 1G-SF: por um lado, os 1G-SF reduziram a necessidade de RLA em pelo menos 50% a 70% (7), mas por outro lado, resultaram na criação de um novo problema, um aumento significativo do risco de TS tardia (TST) e TS muito tardia (TSMT) (19, 22).

McFadden et al. (23) relataram evidências clínicas e angiográficas seminais de trombose tardia associada a 1G-SF (>6 meses) em casos de interrupção da TAPD. É importante destacar que o estudo SORT-OUT II (Comparison of Cypher Select and Taxus Express Coronary Stents) (N = 2.098) demonstrou que a taxa de TSMT com 1G-SF permanece constante (isto é, com taxas anuais de 1,3% após o primeiro ano) ao longo de 10 anos, sem evidências de platô (24). Com base nesse perfil de segurança e eficácia, a comunidade intervencionista considerou a

utilização dos 1G-SF como uma faca de dois gumes e a TST/TSMT como o último obstáculo remanescente nas intervenções coronarianas (25).

Retardo na reendotelização é a principal hipótese do substrato subjacente envolvido nos eventos trombóticos tardios nos SF bem implantados (22, 23). Embora a TAPD prolongada alivie esses eventos (Figura 2), 3 grandes registros prospectivos utilizando tomografia de coerência óptica (*optical coherence tomography*, OCT), que avaliaram a morfologia intravascular dos stents coronários de pacientes que apresentavam TS, revelaram que a má aposição do stent e a ruptura de placa neoaterosclerótica foram achados altamente prevalentes, com potencial implicação na TST/TSMT, além de hastes não cobertas isoladas (Tabela 1) (26, 27, 28).

REENDOTELIZAÇÃO COMPROMETIDA E HASTES NÃO COBERTAS. O mecanismo mais amplamente aceito para explicar o excesso de risco de TST/TSMT observado com os 1G-SF foi o retardo na reendotelização devido aos efeitos antiproliferativos dos fármacos libe-



radados pelos dispositivos (19, 22). De fato, evidências de retardo na cicatrização arterial como fator contribuinte para a TST/TSMT foram observadas pela primeira vez com a utilização da braquiterapia intracoronária (20). Embora os fármacos antiproliferativos inibam a HNI

ao terem como alvo as células do músculo liso, eles involuntariamente atrasam ou comprometem a mitose celular endotelial (isto é, a reendotelização) necessária para a restauração da barreira natural entre o stent, como corpo estranho, e as células intravasculares, con-

TABELA 1 Achados predominantes identificados pela OCT no momento da TST/TSMT relatados em grandes registros

Estudo (Ano) (Ref. #)	Hastes Não Cobertas	Má Aposição	Neoaterosclerose	Subexpansão Grave	HNI Com Trombo	Outros*
Registro PRESTIGE (2017) (27)						
TST/TSMT (N = 134), %	22	14	27	6	13	18
Registro Francês PESTO (2016) (26)						
TST/TSMT (N = 97), %	10	32	28	7	5	18
Taniwaki et al.† (2016) (28)						
TSMT (N = 57), %	12	35	28	7	2	16

*Outras observações da OCT no momento da TST/TSMT incluem evaginações coronárias, doenças relacionadas à borda ou nenhum achado identificado. †Apenas SF foram incluídos nesse registro.
SF = stent farmacológico; TST = trombose de stent tardia; OCT = tomografia de coerência óptica (*optical coherence tomography*); Registro Francês PESTO = Morphological Parameters Explaining Stent Thrombosis assessed by OCT; Registro PRESTIGE = PREvention of Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European Effort; TSMT = trombose de stent muito tardia.

forme demonstrado em estudos de necropsia e estudos clínicos (19, 22).

A presença de >30% de hastes/seções transversais não cobertas foi identificada como um forte preditor de TST após a implantação de SF (29). Achados da OCT e de ultrassom intracoronário em um estudo caso-controle *in vivo* revelaram que ~80% dos pacientes com TST apresentavam hastes não cobertas e ~70% tinham >30% de hastes/seções não cobertas (30). Além disso, evidências obtidas de estudos utilizando angioscopia demonstraram que 75% dos trombos recém formados aderiram às hastes não cobertas, e essas hastes não cobertas podem persistir em 20% dos pacientes por até 2 anos (31).

MÁ APOSIÇÃO DO STENT ADQUIRIDA TARDIAMENTE.

A má aposição do stent é definida como a ausência de contato entre qualquer uma das hastes e a superfície intimal subjacente da parede do vaso em um segmento que não esteja recoberto algum ramo lateral (32). Lesões altamente calcificadas ou fibróticas são geralmente a causa subjacente da incapacidade das hastes dos stents de se expandirem completa e homoganeamente e alcançarem a parede arterial (“princípio da alavanca”) (33). Além disso, a implantação de stents subdimensionados permanece, infelizmente, como uma causa frequente da má aposição dos stents. A angiografia, em particular, tem capacidade limitada para detectar esse fenômeno, para o qual a utilização do ultrassom intracoronário ou da OCT torna-se necessária (34).

No entanto, foi observado em uma parcela dos pacientes um fenômeno intrigante (isto é, a má aposição tardia adquirida), no qual a ausência de contato de uma das hastes é identificada vários meses após o procedimento primário, sendo que não se encontrava presente no momento do procedimento (34).

A má aposição tardia adquirida foi observada pela primeira vez após a braquiterapia em segmentos tratados com stents metálicos, e levantou-se a hipótese de que a má aposição do stent associada à braquiterapia poderia ser atribuída a uma reação adversa do vaso ao efeito antiproliferativo (35). De fato, má aposições tardias adquiridas também foram encontradas, cada vez mais frequentemente, em associação ao uso de 1G-SF, em comparação ao uso de stents metálicos sem braquiterapia (33, 36). Em uma metanálise realizada por Hassan et al. (37), o risco de má aposição tardia adquirida foi 4 vezes maior em SF do que em stents metálicos [razão de chances (*odds ratio*, OR): 4,36; intervalo de confiança de 95% (IC 95%): 1,74 a 10,94; $p = 0,002$]. Um remodelamento vascular positivo desproporcional ao aumento da HNI peri-stent poderia explicar as taxas diferenciais de má aposição tardia adquirida entre stents metálicos e SF (36). O desenvolvimento e crescimento da HNI (cuja ocorrência não se

destaca com o uso dos SF) poderia ser um “mecanismo de adaptação” para preencher o espaço entre as hastes e a parede do vaso (38).

A importância da má aposição do stent para o risco de TS em relação a outros fatores permanece controversa (34). Má aposições tardias adquiridas estão associadas a um risco até 7 vezes maior de TS (OR: 6,51; IC 95%: 1,34 a 34,91; $p = 0,02$) (37), sugerindo a sua participação na patogênese desse evento adverso (33, 34, 38). O remodelamento positivo da parede arterial pode provocar uma redução do fluxo sanguíneo entre a parede do aneurisma e as hastes do stent, apresentando-se como um nicho local para a formação de trombos ao permitir a deposição de fibrina e plaquetas (33). Além disso, a má aposição do stent pode interferir na cicatrização saudável da artéria. De fato, a associação entre má aposição tardia do stent e hastes não cobertas (>30%) é particularmente alta (28, 30, 38). No entanto, é possível que a má aposição do stent seja apenas uma consequência ou um marcador de outros mecanismos que causam, principalmente, a TS, tais como retardo na reendotelização e inflamações crônicas (30, 33).

REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE LOCALIZADAS.

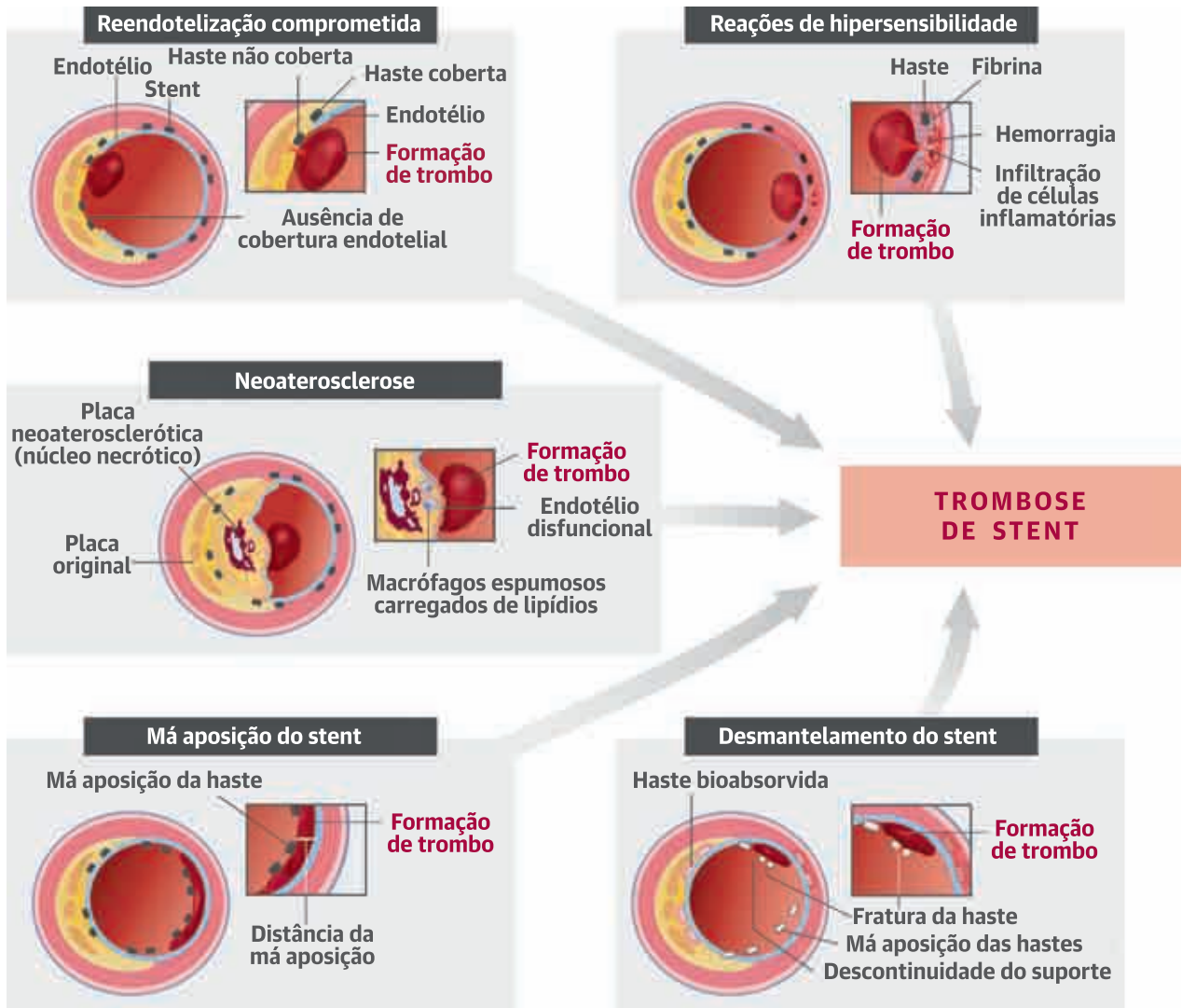
Outros mecanismos com potencial implicação na fisiopatologia da TST/TSMT nos 1G-SF incluem as inflamações crônicas e as reações de hipersensibilidade em resposta aos componentes do stent (39). O stent como um corpo estranho poderia desencadear uma vasculite de hipersensibilidade localizada, levando a remodelamento vascular, disfunção endotelial persistente e deposição de fibrina (10, 19, 39).

Teoricamente, reações alérgicas podem ocorrer para combater qualquer componente do SF, incluindo o metal do stent, o agente antiproliferativo ou o polímero durável (39, 40). Algumas evidências sugerem que o potencial alergênico difere entre os metais (por exemplo, níquel vs. cromo) (41). Embora ainda em discussão, a busca por ligas mais biocompatíveis ou modificações específicas no desenho dos stents resultou em diversas melhorias na fabricação dos suportes metálicos.

Inflamações persistentes devido ao fármaco antiproliferativo também estiveram implicadas na fisiopatologia da TS em modelos animais (19). No entanto, considerando-se que os fármacos eluídos pelos SF promovem uma imunossupressão local e que praticamente desaparecem 3 meses após o implante do stent, é pouco provável que exista qualquer relação entre os fármacos antiproliferativos e as reações de hipersensibilidade (39, 42).

A “hipótese da matriz polimérica”, como gatilho para as reações de hipersensibilidade localizadas, foi proposta inicialmente por Virmani et al. (39) com base nos exames histopatológicos de um espécime arterial de um paciente que apresentou TS 18 meses após o recebimento de 2

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Mecanismos patogênicos da TS tardia/muito tardia



Mais de 1 mecanismo pode ser encontrado no mesmo segmento arterial complicado com trombose de stent (TS). O desmantelamento do stent ocorre em suportes vasculares bioabsorvíveis (SVB) como um fenômeno adverso do processo de bioabsorção. Esse fenômeno dificulta a correta aposição das hastes e a reendotelização.

stents eluidores de sirolimus (*sirolimus-eluting stents*, SES). A autópsia revelou uma artéria com stent dilatada pelo aneurisma, com má aposição focal das hastes e um extenso infiltrado inflamatório (isto é, linfócitos, macrófagos e eosinófilos) envolvendo as 3 camadas arteriais. Em algumas regiões do stent também foram detectadas células gigantes focais em torno de alguns remanescentes de polímero que haviam se separado das hastes do stent (39). Com base no dogma de que os polímeros dos stents talvez não fossem tão benignos, foram introduzidos os SF com matrizes poliméricas biocompatíveis (não erosivas), biodegradáveis ou aplicados diretamente sem nenhuma matriz polimérica.

NEOAterosclerose. Nakazawa et al. (43) levantaram a hipótese de que alguns “eventos trombogênicos sobrepostos à HNI” poderiam ser atribuídos à geração de novas placas e sua consequente ruptura dentro do stent [neoaterosclerose (NA)]. Métodos de imagem intravasculares e histopatologia confirmaram essa hipótese na TST/TSMT (43, 44).

É importante ressaltar que a NA e a HNI diferem não somente na composição da lesão, mas também no seu início em relação à implantação do stent. Enquanto a HNI é composta principalmente por células proliferativas do músculo liso e deposição dos componentes da matriz, as lesões de NA são infiltradas de macrófagos

TABELA 2 Panorama das principais características dos 1G-SF e 2G-SF com dados publicados de grandes ensaios clínicos randomizados

Nome do Stent (Fabricante)	Data da Aprovação pela FDA	Fármaco Eluído	Mecanismo de Ação do Fármaco	Tipo de Polímero	Densidade do Fármaco	Cinética de Eluição do Fármaco	Plataforma de Metal	Espessura das Hastes* (µm)
CYPHER (Johnson & Johnson)	4/2003	Sirolimus	Liga-se a e forma um complexo com a FKBP12, que por sua vez inibe a mTOR. Bloqueia a progressão de G1 para S no ciclo celular	PEVA e PBMA	1,4 µg/mm ²	80% em 30 dias; restante liberado em até 90 dias	Al	140
TAXUS Express2 (Boston Scientific)	5/2004	Paclitaxel	Liga-se à β-tubulina, que por sua vez estabiliza os microtúbulos contra a despolimerização. Bloqueia a migração e proliferação celular com parada do ciclo celular em G0/G1 e G2/M	SIBS	1 µg/mm ²	<10% aos 30 dias; ~90% permanece sequestrado dentro da formulação do polímero sem mais liberação mensurável	Al	132
TAXUS Liberté (Boston Scientific)	5/2009			SIBS	1 µg/mm ²	<10% aos 30 dias; ~90% permanece sequestrado dentro da formulação do polímero sem mais liberação mensurável	Al	97
XIENCE V† (Abbott Vascular)	7/2008	Everolimus	Derivado semissintético do sirolimus com efeitos semelhantes. Acrescenta mais propriedades lipofílicas	PVDF-HFP e PBMA	1 µg/mm ²	80% em 30 dias; restante liberado em até 120 dias	CoCr	81
PROMUS Element (Boston Scientific)	11/2011			PVDF-HFP e PBMA	1 µg/mm ²	80% em 30 dias; restante liberado em até 120 dias	PtCr	81
ENDEAVOR (Medtronic)	2/2008	Zotarolimus	Derivado semissintético do sirolimus com efeitos semelhantes. Acrescenta uma supressão mais potente da reação inflamatória local mediada por linfócitos	PC	1 µg/mm ²	95% em 14 dias; restante liberado em até 30 dias	CoCr	91
RESOLUTE (Medtronic)	2/2012			C10, C19 e PVP	1 µg/mm ²	~70% em 30 dias; restante liberado em até 120 dias	CoCr	91

*Com base em um stent de 3 mm, sem acrescentar a espessura do polímero. †XIENCE V (Abbott Vascular) e PROMUS (Boston Scientific) são stents idênticos vendidos pelas respectivas empresas sob nomes comerciais diferentes.
1G-SF = stent(s) farmacológico(s) de primeira geração; 2G-SF = stent(s) farmacológico(s) de segunda geração; C10 = poli(metacrilato de butila); C19 = poli(metacrilato de hexila), acetato de polivinila; CoCr = liga de cobalto-cromo; FKBP12 = proteína de 12 kDa ligante de FK506; mTOR = proteína-alvo da rapamicina em mamíferos; PBMA = poli(metacrilato de n-butila); PC = fosforilcolina; PEVA = poli(etileno-co-acetato de vinila); PtCr = liga de platina-cromo; PVDF-HFP = fluoreto de polivinilideno-co-hexafluoropropileno; PVP = polivinilpirrolidona; SIBS = poli(estireno-b-isobutileno-b-estireno); Al = aço inoxidável.

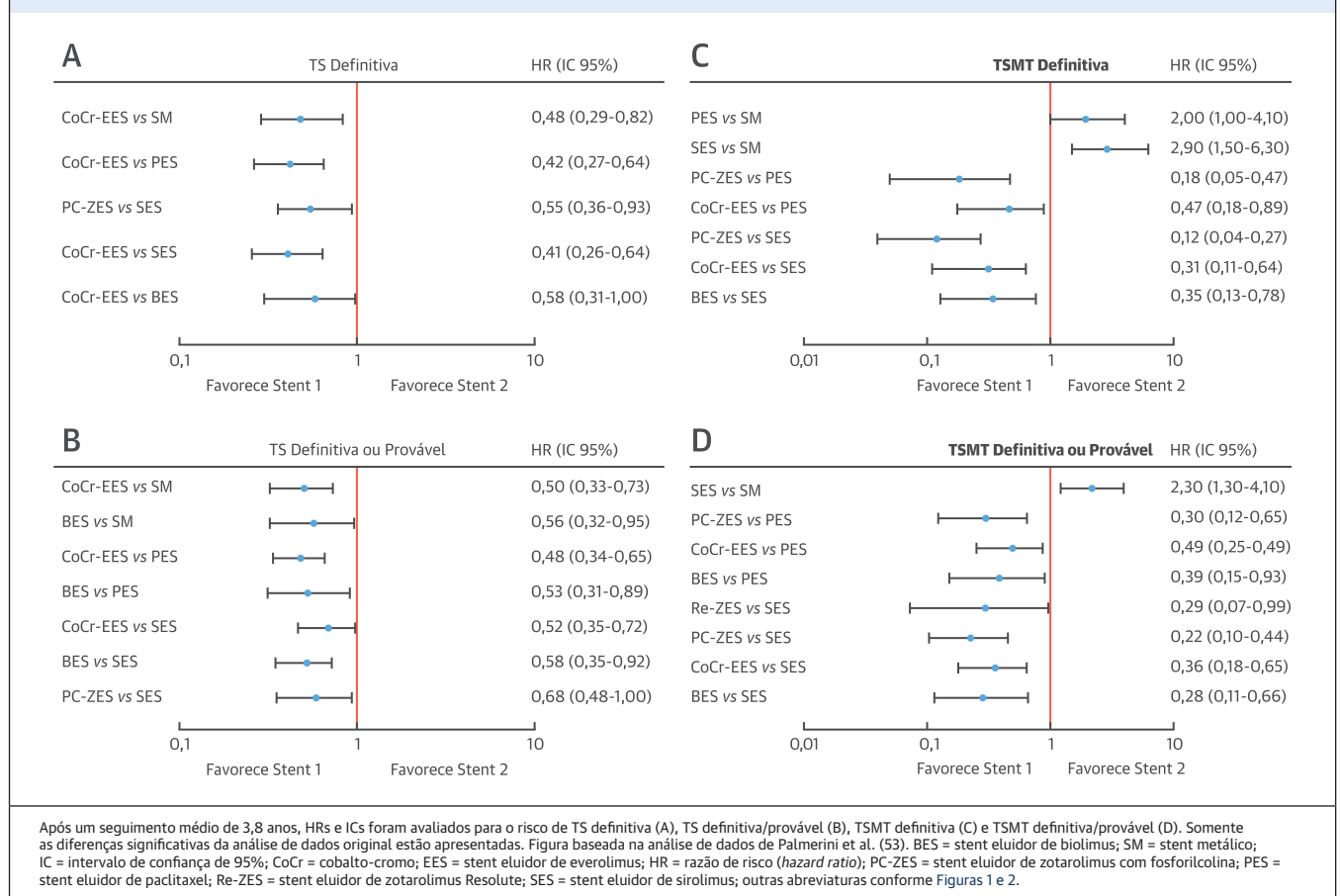
espumosos carregados de lipídios com um grande núcleo necrótico (43). A NA ocorre mais tarde do que a HNI após a implantação do stent (43, 45). É interessante notar que o crescimento e a evolução das placas de NA podem ser mais acelerados nos segmentos tratados com 1G-SF do que nos tratados com stents metálicos. Infiltração de macrófagos espumosos foi detectada 4 meses após a implantação de 1G-SF em comparação a 2 anos nos stents metálicos, e núcleo necrótico foi observado após 9 meses nos SF em comparação a 5 anos nos stents metálicos (43). Yonetsu et al. (45) relataram que uma neointima carregada de lipídios foi detectada tipicamente aos 14 meses nos SF (principalmente nos 1G-SF) versus aos 55 meses nos stents metálicos. O curso acelerado da NA nos segmentos dos 1G-SF associou-se a um aumento da disfunção endotelial, com aumento da difusão lipídica (43).

O risco relativo de desenvolver NA em 2G-SF versus 1G-SF ou stents metálicos ainda é um assunto em discussão. Yonetsu et al. (45) relataram que a incidência de NA foi menor nos stents eluidores de everolimus (*everolimus-eluting stents*, EES) (isto é, 2G-SF) do que nos 1G-SF, mas similar a dos stents metálicos. Da

mesma forma, imagens de OCT de stents implantados 5 anos após IAMCSST em pacientes livres de eventos que participaram do estudo RE-EXAMINATION (A Clinical Evaluation of Everolimus Eluting Coronary Stents in the Treatment of Patients With ST-segment Elevation Myocardial Infarction) revelaram uma prevalência de NA comparável entre os EES e os stents metálicos (46). Em outros estudos utilizando a OCT, entretanto, os 2G-SF associaram-se a uma NA acelerada em comparação aos stents metálicos, e não foram mais protetores contra NA do que os 1G-SF (44, 47). Vale ressaltar que a distinção *in vivo* da NA de outros tipos de lesão intra-stent pode ser extremamente desafiadora, não havendo um consenso absoluto entre os pesquisadores sobre os critérios diagnósticos da OCT (44, 47).

Do ponto de vista fisiopatológico, a NA intra-stent deve ser entendida como um mecanismo de falha do stent, que pode se apresentar clinicamente e angiograficamente tanto como RIS quanto como TST/TSM (44). Assim, má cobertura das hastes, inflamações crônicas, má aposição tardia adquirida e NA com eventos trombóticos associados podem implicar em efeitos adversos tardios na terapia antiproliferativa que tem como alvo a HNI (Ilustração Central).

FIGURA 3 Combinação de HRs e ICs determinados pela metanálise em rede para TS definitiva, TS definitiva/provável, TSMT definitiva e TSMT definitiva/provável



TECNOLOGIA DOS STENTS E TS

1G-SF VERSUS 2G-SF. Os SF podem ser modificados de diversas maneiras para otimizar sua eficácia e segurança: 1) o próprio metal do stent (plataforma) com sua particular geometria e espessura das hastes; 2) o agente farmacológico; e 3) o polímero (isto é, o carreador do fármaco), que controla a dose do fármaco e a liberação farmacocinética (Tabela 2).

Os stents que têm como base a eluição de everolimus são os 2G-SF mais estudados. Em uma análise combinada dos desfechos finais em 3 anos do estudo SPIRIT, os EES de cobalto-cromo (CoCr) (stents XIENCE V/PROMUS) resultaram em reduções superiores na RLA [6,0% vs. 8,2%; razão de risco (*hazard ratio*, HR): 0,72; IC 95%: 0,58 a 0,90; $p = 0,004$] e na TS (0,7% vs. 1,7%; HR: 0,45; IC 95%: 0,26 a 0,78; $p = 0,003$) em comparação aos stents eluidores de paclitaxel (48). É importante ressaltar que a mortalidade por todas as causas também foi reduzida com a utilização dos CoCr-EES (3,2% vs. 5,1%; HR: 0,65; IC 95%: 0,49 a 0,86; $p = 0,003$) (48). Tendências semelhantes foram observadas na comparação dos CoCr-EES

com os SES (49). Uma metanálise dos 2 maiores estudos de EES, o estudo RESET (Randomized Evaluation of Sirolimus-eluting Versus Everolimus-eluting Stent Trial) e o estudo SORT OUT IV (Scandinavian Organization for Randomized Trials with Clinical Outcome IV), demonstrou que os CoCr-EES reduziram significativamente o risco de RLA e TS, com mortalidade por todas as causas semelhante (50).

2G-SF VERSUS STENTS METÁLICOS. O diâmetro do vaso também pode afetar o risco de RIS, e levantou-se a hipótese de que a utilização de stents metálicos em grandes artérias poderia evitar os riscos de TST/TSMT, promovendo, ao mesmo tempo, uma reendotelização precoce. No entanto, o ensaio randomizado BASKET-PROVE (Basel Stent Kosten-Effektivitäts Trial- PROspective Validation Examination), que incluiu pacientes com artérias-alvo de 3 a 4 mm de diâmetro, demonstrou uma redução significativa na revascularização do vaso-alvo (RVA) com os SF (isto é, SES e CoCr-EES) em comparação aos stents metálicos (3,7% e 3,1% vs. 8,9%, respectivamente; $p < 0,001$), sem diferença significativa na taxa de mortalidade ou de TS em 2 anos de seguimento (51).

TABELA 3 Panorama dos SF com polímero biodegradável mais extensivamente estudados com dados publicados de grandes registros ou ensaios clínicos randomizados

Nome do Stent (Fabricante)	Fármaco Eluído	Mecanismo de Ação do Fármaco	Aprovado pela FDA	Tipo de Polímero	Revestimento do Polímero	Espessura do Polímero (µm)	Cinética de Bioabsorção	Concentração/Densidade do Fármaco	Cinética de Eluição do Fármaco	Plataforma de Metal	Espessura das Hastes (µm)*
BioMatrix Flex (Biosensors)	Biolimus A-9	Derivado semissintético do sirolimus com lipoflicidade 10x superior	Não	PLA	Abluminal	10	6-9 meses	15,6 µg/mm	45% em 1 mês	Al	120
Nobori† (Terumo)	Biolimus A-9		Não	PLA	Abluminal	10	6-9 meses	15,6 µg/mm	45% em 1 mês	Al	120
Ultimaster (Terumo)	Sirolimus	Ver Tabela 2	Não	PDLLA e PCL	Abluminal	15	3-4 meses	3,9 µg/mm	~100% em 3-4 meses	CoCr	80
Yukon Choice PC (Translumina)	Sirolimus		Não	PLA e goma-laca	Abluminal	5	3 meses	1,25 µg/mm ²	~100% em 1 mês	Al	87
ORSIRO (Biotronik)	Sirolimus		Não	PLLA	Circunferencial	7	12-24 meses	1,4 µg/mm ²	80% em 3 meses e ~98% aos 12 meses	CoCr	60
MiStent (Micell Technologies)	Sirolimus cristalino	A forma cristalina do sirolimus proporciona controle adicional sobre a liberação do fármaco e permite que o fármaco permaneça no tecido e seja eluído por períodos mais longos	Não	PLGA	Circunferencial	10	3 meses	2,44 µg/mm ²	100% em 9 meses	CoCr	64
DESyne BD (Elixir Medical)	Novolimus	Derivado semissintético do sirolimus produzido pela remoção do grupo metil C16	Não	PLA	Circunferencial	<3	6-9 meses	5 µg/mm	90% em 3 meses	CoCr	81
SYNERGY (Boston Scientific)	Everolimus	Ver Tabela 2	Sim	PLGA	Abluminal	4	4 meses	1 µg/mm ²	50% em 2 meses e ~100% aos 3 meses	PtCr	74
Combo DTS (OrbusNeich Medical)	RPE (anticorpos anti-CD34) + sirolimus	Os anticorpos anti-CD34 são imobilizados na superfície do stent e recrutam células progenitoras endoteliais circulantes, promovendo diferenciação e reendotelização	Não	PLA, PLGA e CAP	Abluminal	3-5	<3 meses	5 µg/mm	~95% em 1 mês	Al	100

*Com base em um stent de 3 mm. †A única diferença entre os stents Biomatrix Flex e Nobori é um revestimento de parileno não biodegradável ultrafino entre o stent e o polímero biodegradável no stent Nobori (para promover a ligação do polímero às hastes), o qual o stent Biomatrix Flex não possui.
BES = stent eluidor de biolimus; CAP = κ-caprolactona; RPE = recrutamento de progenitores endoteliais; PLA = ácido polilático; PCL = poli(L-lactídeo-co-e-caprolactona); PLLA = poli(d,l-ácido láctico); PLGA = poli(d,l-lactídeo-co-ácido glicólico); PLLA = poli(L-ácido láctico); outras abreviações conforme Tabela 2.

Os benefícios dos 2G-SF não se limitam aos efeitos antirreestenose de curto prazo. No estudo NORSTENT (Norwegian Coronary Stent Trial) (N = 9.013), pacientes tratados com SF (96% 2G-SF, principalmente CoCr-EES) obtiveram não somente taxas menores de RVA (16,5% vs. 19,8%; p < 0,001), mas também taxas menores de TS (0,8% vs. 1,2%; p = 0,0498) em 6 anos de seguimento, em comparação aos stents metálicos (52). Além disso, os dados de vários ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliaram a eficácia e a segurança de diferentes SF (1G-SF e 2G-SF) e dos stents metálicos foram combinados em uma metanálise em rede com mais de 50.000 pacientes. Assim, os EES (principalmente os CoCr-EES) mostraram-se os mais seguros em termos de TS a longo prazo, mesmo em comparação aos stents metálicos (53).

Os CoCr-EES apresentaram resultados semelhantes aos dos stents metálicos em relação à TS aos 5 anos de seguimento no estudo EXAMINATION (Everolimus-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction) com um delineamento que incluiu todos os pacientes com IAMCSST da prática clínica (*all-comers trial*), o que é considerado um cenário clínico desafiador para se testar novos dispositivos intracoronários por ser um meio altamente trombótico (54).

A melhora do perfil de segurança dos 2G-SF [isto é, EES ou stents eluidores de zotarolimus (*zotarolimus-eluting stents*, ZES)], sem o “fenômeno de perda tardia dos resultados” trombóticos, ainda não está totalmente esclarecida, mas tem sido atribuída a uma menor superfície trombogênica em função do seu desenho com plataformas de CoCr [ou de platina-cromo (PtCr)], hastes mais finas (81 µm) e revestimentos poliméricos mais biocompatíveis e duráveis (10) (Tabela 2). No caso dos CoCr-EES, o polímero inerte ou não erosivo é composto de monômeros de fluoreto de vinilideno e hexafluoropropileno, que podem induzir uma endotelização mais saudável do stent e maior resistência à trombose e hemocompatibilidade, conforme sugerido por exames laboratoriais e de OCT (54, 55).

Esse conjunto de evidências levou a uma mudança de paradigma, caracterizando uma mudança revolucionária na prática da cardiologia intervencionista (10). Desde 2010, >75% dos stents implantados durante ICP nos Estados Unidos são 2G-SF (56), sendo amplamente preferidos aos stents metálicos na maioria dos cenários clínicos, incluindo diabetes, doença arterial coronariana com acometimento do tronco da artéria coronária esquerda, doença multiarterial, insuficiência cardíaca e IAMCSST (57).

COMPARAÇÃO ENTRE 2G-SF. Dois outros 2G-SF, isto é, o ZES Resolute (Re-ZES) (Medtronic Cardiovascular, Dublin, Irlanda) e o PtCr-EES (PROMUS Element, Boston Scientific, Natick, Massachusetts), foram introduzidos na prática intervencionista. O estudo RESOLUTE All Comers (Randomized, Two-arm, Non-inferiority Study Comparing Endeavor-Resolute Stent With Abbot Xience-V Stent) (N = 2.292) comparou a eficácia e a segurança do padrão-ouro CoCr-EES *versus* Re-ZES (58). Após 5 anos de seguimento, apesar de haver uma tendência de TS menos definitiva a favor do CoCr-EES (0,8 vs. 1,6%; $p = 0,084$), ambos os stents demonstraram taxas semelhantes de RLA, TS definitiva/provável e mortalidade por todas as causas (58).

No estudo HOST-ASSURE (Harmonizing Optimal Strategy for Treatment of Coronary Artery Stenosis–Safety & Effectiveness of Drug-Eluting Stents & Anti-platelet Regimen), todos os pacientes sul-coreanos submetidos a ICP que se apresentaram para o estudo (*all-comer patients*) (N = 3.755) foram incluídos e randomizados para receber PtCr-EES ou Re-ZES (59). Após 1 ano da realização da ICP, o PtCr-EES mostrou-se não inferior ao Re-ZES em relação à TS (0,7% vs. 0,3%, respectivamente; $p = 0,340$) (59). Da mesma forma, no estudo randomizado DUTCH PEERS (Durable Polymer-Based Stent CHallenge of Promus Element Versus Resolute Integrity) (TWENTE II), não foram observadas diferenças nas taxas de falha da lesão-alvo (FLA) ou de TS do PtCr-EES *versus* Re-ZES em 2 anos de seguimento (60).

O PtCr-EES possui o mesmo fármaco e o mesmo polímero do CoCr-EES em uma plataforma de liga mais densa, fabricada principalmente para aumentar a radiopacidade, a resistência radial e a resistência a fraturas (61). O PtCr-EES e o CoCr-EES foram considerados comparáveis em relação aos seus resultados após 3 anos de seguimento no estudo PLATINUM [a Prospective, Randomized, Multicenter Trial to Assess an Everolimus-Eluting Coronary Stent System (PROMUS Element) for the Treatment of Up to Two de Novo Coronary Artery Lesions] (61).

Em consonância com estudos anteriores, 2 metanálises comparando a eficácia e a segurança dos 2G-SF (incluindo Re-ZES, CoCr-EES e PtCr-EES) não encontraram diferenças importantes entre eles nos desfechos substitutos de TS ou reestenose (53, 62).

SF À BASE DE POLÍMEROS BIODEGRADÁVEIS VERSUS SF À BASE DE POLÍMEROS DURÁVEIS.

Conforme discutido anteriormente, um mecanismo com suposta implicação no aumento do risco de TST/TSMT após implante de SF inclui as inflamações crônicas ou reações de hipersensibilidade potencialmente desencadeadas pela presença de um polímero durável. Para superar essas limitações, foram desenvolvidos SF sem polímero e SF com polímero biodegradável (SF-PB).

O estudo LEADERS (Limus Eluted From A Durable Versus ERodable Stent Coating) (N = 1.707) comparou a eficácia e a segurança dos primeiros SF-PB [stents eluidores de biolimus (*biolimus-eluting stents*, BES)] (Bio-Matrix Flex, Biosensors, Newport Beach, Califórnia) em relação aos SF com polímero durável (isto é, SES) (63). Os BES abrigam o fármaco biolimus A-9, um análogo semissintético do sirolimus com lipofilicidade 10× superior, em um polímero biodegradável composto de ácido polilático em uma plataforma de aço inoxidável flexível. No relatório final após 5 anos, observou-se uma redução significativa da TSMT a favor do BES em relação ao SES (0,6% vs. 2,2%; respectivamente; razão de taxas: 0,26; IC 95%: 0,10 a 0,68; $p = 0,003$) (63). No entanto, quando o BES foi comparado ao CoCr-EES nos estudos BASKET-PROVE II e COMPARE II (Comparison Between the Durable Polymer Coated Everolimus-Eluting Xience/Promus Stent and the Biodegradable Polymer Coated Biolimus-Eluting Nobori Stent in All-Comer Population), não foram observadas diferenças nos resultados de segurança e eficácia em 2 e 5 anos de seguimento, respectivamente (64, 65).

Além disso, uma grande e crucial metanálise em rede (N = 52.158), investigando o perfil relativo de segurança e eficácia de diferentes tipos de SF (incluindo BES) e de stents metálicos, demonstrou que, apesar das taxas semelhantes de RVA entre CoCr-EES/PtCr-EES e BES, praticamente todos os tipos de stent, incluindo o BES, apresentaram taxas mais altas de TS do que os CoCr-EES/PtCr-EES, com um seguimento médio de 3,8 anos (53). Essas evidências alçaram os 2G-SF à condição de padrão-ouro e comparadores de referência para ensaios clínicos com stents (53) (Figura 3). É importante mencionar que o BES não está disponível nos Estados Unidos.

Outros SF-PB foram desenvolvidos a partir da introdução de diversas modificações no processo de fabricação dos stents (por exemplo, na espessura das hastes, no revestimento e na cinética de biodegradação do polímero e na cinética de liberação do fármaco) e encontram-se sob investigação clínica (66, 67, 68, 69) (Tabela 3, Tabela Online 1). O segundo SF-PB mais extensivamente avaliado na prática clínica é o stent SYNERGY (Boston Scientific), um novo stent com hastes finas (74 a 81 μm) de liga de PtCr que elui everolimus a partir de uma matriz polimérica ultrafina com biodegradação muito rápida (70). O estudo EVOLVE II (A Prospective Randomized Investigation of a Novel, Bioabsorbable Polymer-Coated, Everolimus-Eluting Coronary Stent) (N = 1.684) foi delineado como um estudo de não inferioridade com o objetivo de avaliar a segurança e a eficácia do stent SYNERGY em relação ao PtCr-EES. Nenhuma diferença foi encontrada nas taxas de FLA ou de TS aos 12 meses entre os dois stents (70). Com base nesses achados, o stent SYNERGY recebeu em 2015 a aprovação da Food and Drug Administration (FDA –

órgão dos Estados Unidos responsável pela aprovação de alimentos e medicamentos).

SUPOORTE VASCULAR BIOABSORVÍVEL (SVB) VERSUS SF METÁLICOS PERMANENTES. O capítulo seguinte na cardiologia intervencionista foi iniciado com a avaliação dos suportes totalmente bioabsorvíveis. Esses novos dispositivos, conhecidos como “a quarta revolução na cardiologia intervencionista” (71), foram projetados para oferecer o suporte mecânico necessário para prevenir o recolhimento imediato e tardio e, uma vez absorvido, para liberar a artéria das desvantagens teoricamente impostas pela natureza inerente de um “corpo estranho” permanente, restaurando sua integridade fisiológica (função endotelial, vasomotricidade e retorno da pulsatilidade) (72).

O sistema SVB ABSORB GT1 (Abbott Vascular, Santa Clara, Califórnia) é o dispositivo de suporte bioabsorvível mais extensamente estudado. Esse dispositivo evoluiu desde a experiência clínica inicial com o primeiro protótipo do gênero (versão 1.0), que foi limitado por evidências de encolhimento aos 6 meses devido à perda de força radial (71). Atualmente, o suporte (versão 1.1) tem uma haste de 150- μ m, desenho aprimorado, arcos em fase em zigue-zague conectados por pontes em um corpo composto de poli(l-lactídeo) revestido de poli(d,l-lactídeo) (71), que controla a liberação de everolimus (Novartis, Basel, Suíça).

O estudo ABSORB III (N = 2.008) foi o primeiro grande ensaio clínico a avaliar esse novo conceito revolucionário (73). O estudo atingiu seu desfecho primário de não inferioridade do SVB *versus* CoCr-EES para FLA em 1 ano (7,8% vs. 6,1%; IC 95%: -0,5 a 3,9; p = 0,007 para não inferioridade) (73). No entanto, o critério predeterminado selecionado para não inferioridade (ampla margem δ de 4,5%) foi criticado como sendo muito liberal, podendo ter favorecido o SVB. Além disso, conforme relatado no estudo, a taxa de trombose subaguda definitiva/provável do dispositivo foi maior no SVB *versus* CoCr-EES (0,9% vs. 0,1%, respectivamente; risco relativo: 6,26; IC 95%: 0,82 a 48,04; p = 0,040) (73).

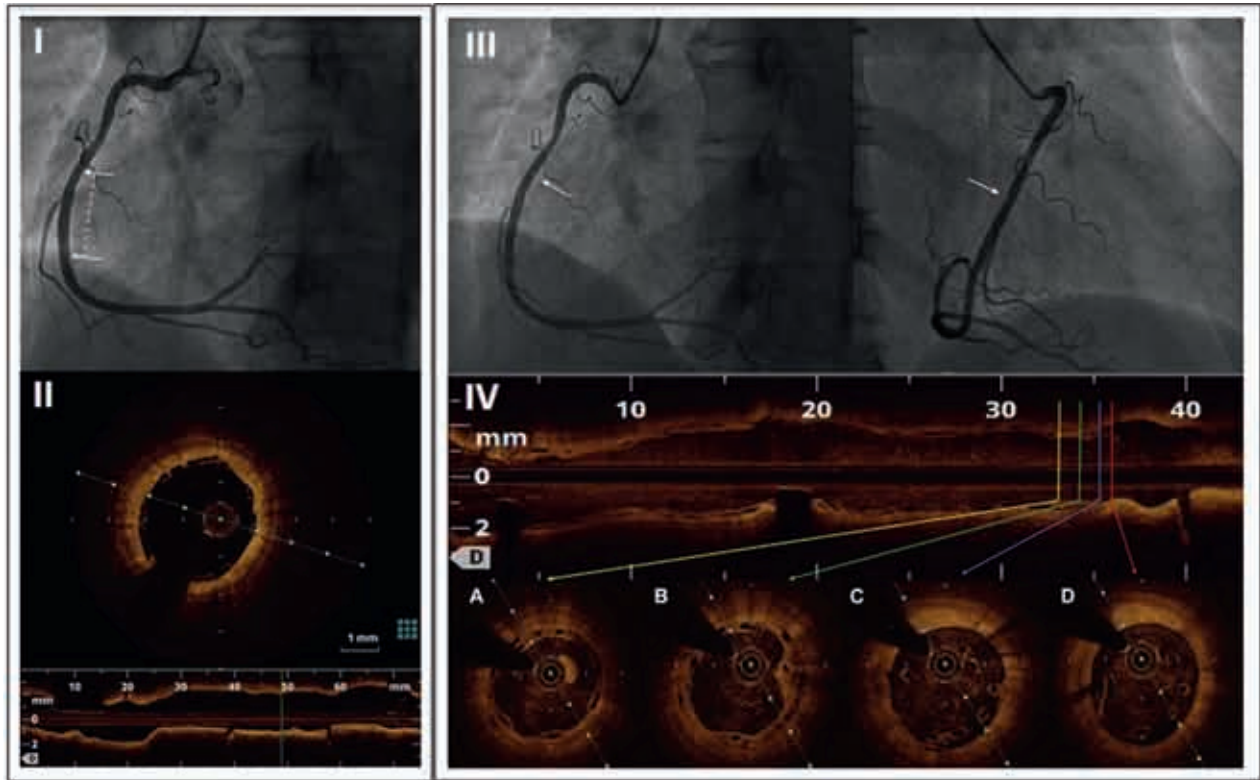
Infelizmente, esses sinais adversos de segurança foram replicados em outros estudos, tais como registros e uma metanálise dos ensaios disponíveis que haviam testado o SVB, assim como no mesmo estudo quando os dados de 3 anos de seguimento foram relatados (11, 12, 74, 75). Um grande registro europeu multicêntrico do mundo real [GHOST-EU (Gauging coronary Healing with bioresorbable Scaffolding platForms in Europe)] (N = 1.189) acionou o primeiro forte alarme de segurança ao revelar uma alta incidência cumulativa de trombose de dispositivo (TD) (1,5% aos 30 dias e 2,1% aos 6 meses) (74). O recente seguimento de 3 anos do estudo ABSORB III reafirmou o aumento da TD com o

SVB (2,3% vs. 0,7%, respectivamente; p = 0,01) (75). Além disso, em uma metanálise individual com os dados combinados dos pacientes dos estudos ABSORB, o SVB associou-se a taxas mais elevadas de RLA e TD entre 1 e 3 anos, e cumulativamente ao longo de 3 anos de seguimento em comparação ao CoCr-EES (12). É importante ressaltar que o diâmetro de referência do vaso de <2,25 mm foi um preditor independente de TD e FLA (75). Além disso, o benefício esperado de restauração da reatividade vasomotora não foi demonstrado em estudos com maior tempo de seguimento que avaliaram a resposta angiográfica (isto é, alterações no diâmetro médio do lúmen) ao nitrato intracoronário (76).

Em virtude das preocupações com a segurança, mesmo tendo a FDA aprovado a utilização do sistema SVB ABSORB GT1 em julho de 2016, posteriormente em 2017, foi divulgada pela FDA uma declaração em relação a essas preocupações, seguida da retirada do dispositivo do mercado mundial em setembro de 2017 pela fabricante do stent (Abbott Vascular). O grande estudo ABSORB IV (N = 2.610), em andamento, promete uma avaliação definitiva e a longo prazo (7 anos de seguimento) dos riscos e benefícios do uso do SVB *versus* CoCr-EES (NCT02173379).

É importante destacar que a suposta vantagem do SVB sobre o SF metálico, teoricamente, se tornaria realidade somente quando o dispositivo fosse totalmente absorvido (em 2 a 4 anos) (71). Na tentativa de superar algumas das limitações dos dispositivos de primeira geração, outros suportes bioabsorvíveis, baseados tanto em plataformas poliméricas quanto metálicas (ligas de magnésio ou ferro), encontram-se sob investigação clínica (Tabela Online 2): dispositivos com hastes mais finas e maior força radial para uma melhor e mais fácil liberação do fármaco; mais flexibilidade e maior resistência das hastes para evitar fraturas do dispositivo; melhor visibilidade para uma melhor implantação; e provavelmente o mais importante, uma taxa de absorção mais rápida e compostos mais biocompatíveis para diminuir tanto a necessidade de TAPD muito prolongada quanto o risco de TD tardia e muito tardia. Essas são algumas das novas metas no desenvolvimento dos dispositivos atualmente sob investigação clínica. Apesar da realização de alguns estudos iniciais encorajadores de pequeno porte do tipo “primeira experiência em humanos” (*first-in-man study*), ainda não há nenhum ensaio clínico de grande porte a respeito de nenhum desses suportes bioabsorvíveis (72).

FIGURA 4 Trombose muito tardia do SVB causada por dismantelamento intraluminal do suporte



(I) Angiograma coronário final de uma ICP eletiva sem complicações com implante de um SVB de 3,5 × 28 mm na artéria coronária direita (setas brancas e linha branca tracejada) de uma paciente de 61 anos de idade. (II) Imagem da OCT no suporte proximal confirmou implantação ideal do suporte. A paciente completou 12 meses de TAPD. Um mês depois, a paciente apresentou IAMCSST inferior, sendo administrada trombólise seguida de transferência para um centro apto para ICP. (III) Angiograma coronário demonstrou áreas de nebulosidade (*haziness*) no segmento proximal do SVB (setas brancas). (IV): Imagem da OCT demonstrou dismantelamento intraluminal do suporte no segmento proximal do SVB com trombos brancos aderidos. Imagens da OCT no segmento proximal do SVB do ponto distal para o proximal (A a D). (A) Trombo branco intraluminal com hastes empilhadas na posição 11 horas. (B a D) Observa-se o dismantelamento intraluminal do suporte. Descontinuidades no suporte foram evidenciadas pela perda do padrão circular das hastes e hastes intraluminais. Nenhuma evidência de cobertura tecidual foi detectada nas hastes intraluminais. Adaptado com permissão de Chan et al. (80). SVB = suporte vascular bioabsorvível; OCT = tomografia de coerência óptica (*optical coherence tomography*); IAMCSST = infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; outras abreviaturas conforme Figura 1.

CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS SOBRE A TROMBOSE DE SVB

Algumas pesquisas em andamento parecem demonstrar a existência de outros mecanismos com potencial envolvimento na trombose de SVB. Recentemente, um manuscrito elaborado por um consenso de especialistas discutiu mais aprofundadamente os fatores com potencial implicação no excesso de risco de TD com o uso do SVB, incluindo as características do suporte, a técnica de implantação e a seleção dos pacientes e das lesões, entre outros fatores (77).

TD precoce e tardia podem ter sido favorecidas pelos desafios do procedimento e pela inexperiência na utilização desses dispositivos. Em um grande estudo sobre a implantação do SVB em uma população de pacientes sem restrições, a subexpansão do SVB mostrou-se um

preditor independente de TD (13). Já a aplicação de um protocolo específico para SVB com o objetivo de garantir que o suporte atingiria suas dimensões máximas, através de pós-dilatação de rotina, resultou em uma redução de ~70% no risco de TD em 12 meses (de 3,3% para 1,0%) (13). Além disso, em uma subanálise dos estudos ABSORB, uma pré-dilatação agressiva e uma técnica de pós-dilatação ideal foram preditores independentes de não ocorrência de TD (HR: 0,44; $p = 0,03$) e de FLA (HR: 0,55; $p = 0,05$) entre 1 e 3 anos, respectivamente (78).

Uma conhecida desvantagem dessa nova tecnologia é a fratura das hastes. Diferentemente dos stents metálicos, os dispositivos poliméricos apresentam um limite inerente para sua expansão e podem quebrar devido a uma dilatação excessiva (71). De fato, o SVB deveria ser projetado com hastes mais largas e mais

TABELA 4 História natural do comportamento biológico e mecânico do SVB

	Revascularização	Restauração	Absorção
Momento	Primeiros meses após a implantação	Primeiros meses a 2-4 anos	>2-4 anos
Processo de bioabsorção (perda de massa)*	Baixa bioabsorção	Alta bioabsorção	Bioabsorção concluída
Suporte mecânico	Suporte de lúmen adequado	Ruim (enfraquecimento do suporte)	Nenhum
Atividade antiproliferativa	Alta	Baixa ou nenhuma†	Nenhuma
Vantagens esperadas	<ul style="list-style-type: none"> Alívio da isquemia Prevenção do fechamento precoce do vaso Alta flexibilidade e conformabilidade (diminuição da distorção geométrica e manutenção da curvatura normal do vaso) HNI precoce e supressão da NA 	<ul style="list-style-type: none"> Perda da rigidez radial e restrição mecânica com distensão cíclica e recuperação da pulsatilidade Aumento da responsividade a vasodilatadores Redução da reestenose através da supressão residual da HNI e melhora da função endotelial 	<ul style="list-style-type: none"> Nenhum corpo estranho remanescente Redução de falha muito tardia do stent Recuperação total da funcionalidade vascular Remodelamento vascular positivo
Desvantagens observadas	<ul style="list-style-type: none"> Vulnerabilidade a problemas na implantação Hastes grandes em contato com a parede do vaso e sangue Aumento do risco de TS precoce 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento do risco de má aposição tardia adquirida Vulnerabilidade a fraturas e desmontelamento do stent Aumento do risco de TS subaguda, tardia e muito tardia 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento do risco de TS muito tardia‡

*Perda progressiva de peso molecular dos suportes poliméricos (seguida de perda de massa) ocorre por hidrólise e despolimerização, seguida de metabolismo do lactato em dióxido de carbono e água via ciclo de Krebs, com reposição final de colágeno e células vasculares do músculo liso. †A eluição do fármaco encontra-se quase completa aos 3 meses. ‡Dados sobre os desfechos de grandes ensaios clínicos em andamento sobre a fase tardia foram recentemente disponibilizados, e provavelmente não se esperam mais benefícios desta tecnologia (isto é, sobre os stents metálicos permanentes) em populações não selecionadas.

SVB = suporte vascular bioabsorvível; NA = neoaterosclerose; HNI = hiperplasia neointimal; TS = trombose de stent.

espessas do que as do CoCr-EES para aumentar a resistência radial, a qual, no entanto, permanece cerca de metade da resistência dos stents metálicos (71). A falta de suporte mecânico adequado, especialmente em lesões complexas e altamente calcificadas, pode aumentar a predisposição para TD. Além disso, uma maior protrusão das hastas (tanto no comprimento quanto na altura) resulta em perda do fluxo laminar e em áreas de tensões de cisalhamento oscilatórias, promovendo a ativação plaquetária (77).

Curiosamente, utilizando OCT intracoronária, o registro INVEST (Independent OCT Registry on Very Late Bioresorbable Scaffold Thrombosis) (N = 36) revelou mecanismos multifatoriais para a TD muito tardia, entre os quais a descontinuidade do suporte (42,1%) foi o achado principal, seguido da má aposição (18,4%) e da NA (18,4%) (79). Sinais desses problemas, descritos como “desmontelamento intraluminal tardio do suporte”, foram detectados pela primeira vez por OCT em uma paciente que apresentou TD muito tardia (aos 13 meses) (Figura 4) (80). Tais eventos decorrem do processo de bioabsorção (Tabela 4) e levam ao colapso de um segmento do suporte para o interior do lúmen vascular, a descontinuidades nas hastas, à má aposição tardia do stent e a uma reendotelização incompleta, apresentando-se todos como um nicho para a formação de trombos (Ilustração Central) (72, 80).

TAPD E TS

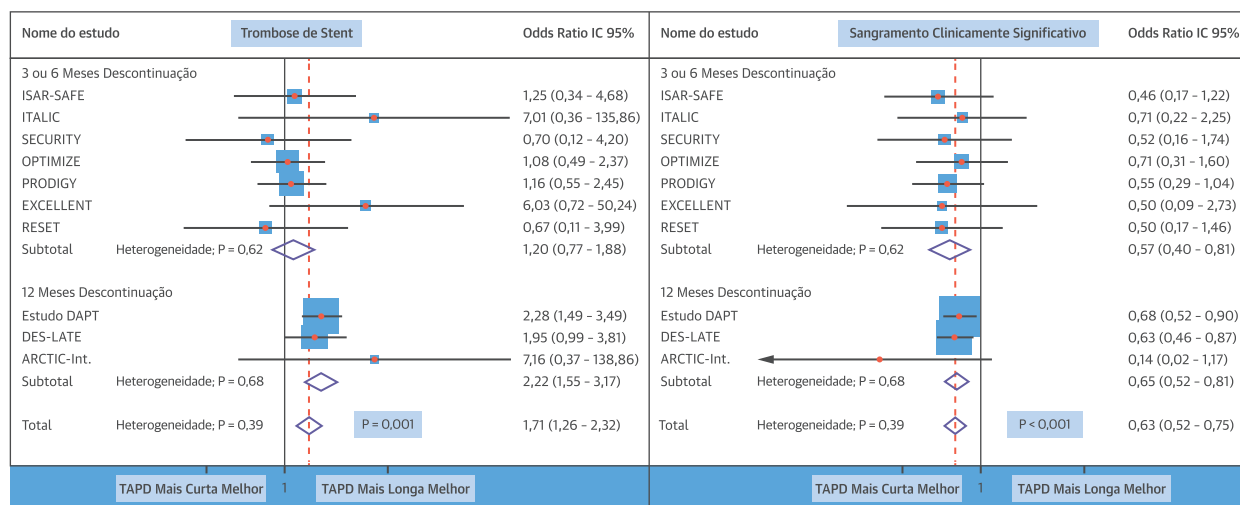
Três grandes estudos demonstraram uma associação temporal entre a interrupção prematura do clopidogrel e a TS nos primeiros 6 a 9 meses após o implante do stent, e nenhuma associação após esse período (81, 82,

83). A mediana de tempo para um evento de TS após a interrupção do clopidogrel foi de 9 dias [intervalo interquartil (IIQ): 5,5 a 22,5 dias] nos primeiros 6 meses após a implantação do SF, em comparação a 104 dias (IIQ: 7,4 a 294,8 dias) depois de 6 meses da ICP primária (83). A explicação para a ocorrência de TST/TSMT encontra-se na perda da proteção da terapia com clopidogrel, e não em um “rebote da reatividade plaquetária” (82).

No entanto, o grande registro PARIS (Cessation of Dual Antiplatelet Treatment and Cardiac Events After Percutaneous Coronary Intervention) (N = 5.018) encontrou uma taxa de 74% de eventos isquêmicos (incluindo TS) em pacientes durante a TAPD (84). Muitos desses eventos podem estar relacionados à variabilidade interindividual nos efeitos antiplaquetários do clopidogrel. Dando respaldo a essa observação, o estudo ADAPT-DES (Assessment of Dual AntiPlatelet Therapy with Drug-Eluting Stents) encontrou alta atividade plaquetária residual durante o tratamento em aproximadamente metade de todos os eventos de TS que ocorrem durante o tratamento com clopidogrel (85). De fato, diferentes métodos de avaliação do efeito antiplaquetário induzido pelo clopidogrel (por exemplo, o método turbidimétrico de agregometria por transmissão de luz) demonstraram que ~33% da população de pacientes apresentava resposta insatisfatória ao clopidogrel (86).

Embora a “falha da TAPD” possa ser atribuída a diferentes interações medicamentosas e características dos pacientes, a variabilidade interindividual na resposta ao clopidogrel devido a polimorfismos hepáticos do citocromo P450 (por exemplo, alelo do CYP2C19 com função reduzida) talvez seja o fator contribuinte mais importante (87).

FIGURA 5 TS e sangramento clinicamente significativo em ECRs



O tamanho dos marcadores centrais reflete o peso de cada estudo. Reproduzido com permissão de Giustino et al. (93). ECR = ensaio clínico randomizado; outras abreviaturas conforme Figuras 1 e 3.

BLOQUEADORES MAIS POTENTES DO RECEPTOR P2Y12 DA ADENOSINA DIFOSFATO.

Para superar essas limitações do clopidogrel, foram desenvolvidos bloqueadores mais potentes do receptor P2Y12 da adenosina difosfato, como o prasugrel e o ticagrelor (88). O estudo TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) e o estudo PLATO (A Study of PLATelet Inhibition and Patient Outcomes) foram delineados para determinar se haveria superioridade do prasugrel ou do ticagrelor, caracterizados por maior potência e menor variabilidade de resposta, ao clopidogrel na prevenção de eventos isquêmicos e morte em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) (prasugrel apenas aos pacientes submetidos a ICP planejada) (89, 90). Sem qualquer diferença estatística na mortalidade por todas as causas, o prasugrel (tienopiridínico irreversível e pró-fármaco) apresentou reduções superiores dos eventos isquêmicos dos 6 até os 15 meses de tratamento, incluindo uma redução da TS (2,4% vs. 1,1%; p < 0,001), mas à custa de um aumento do risco de sangramento maior (89).

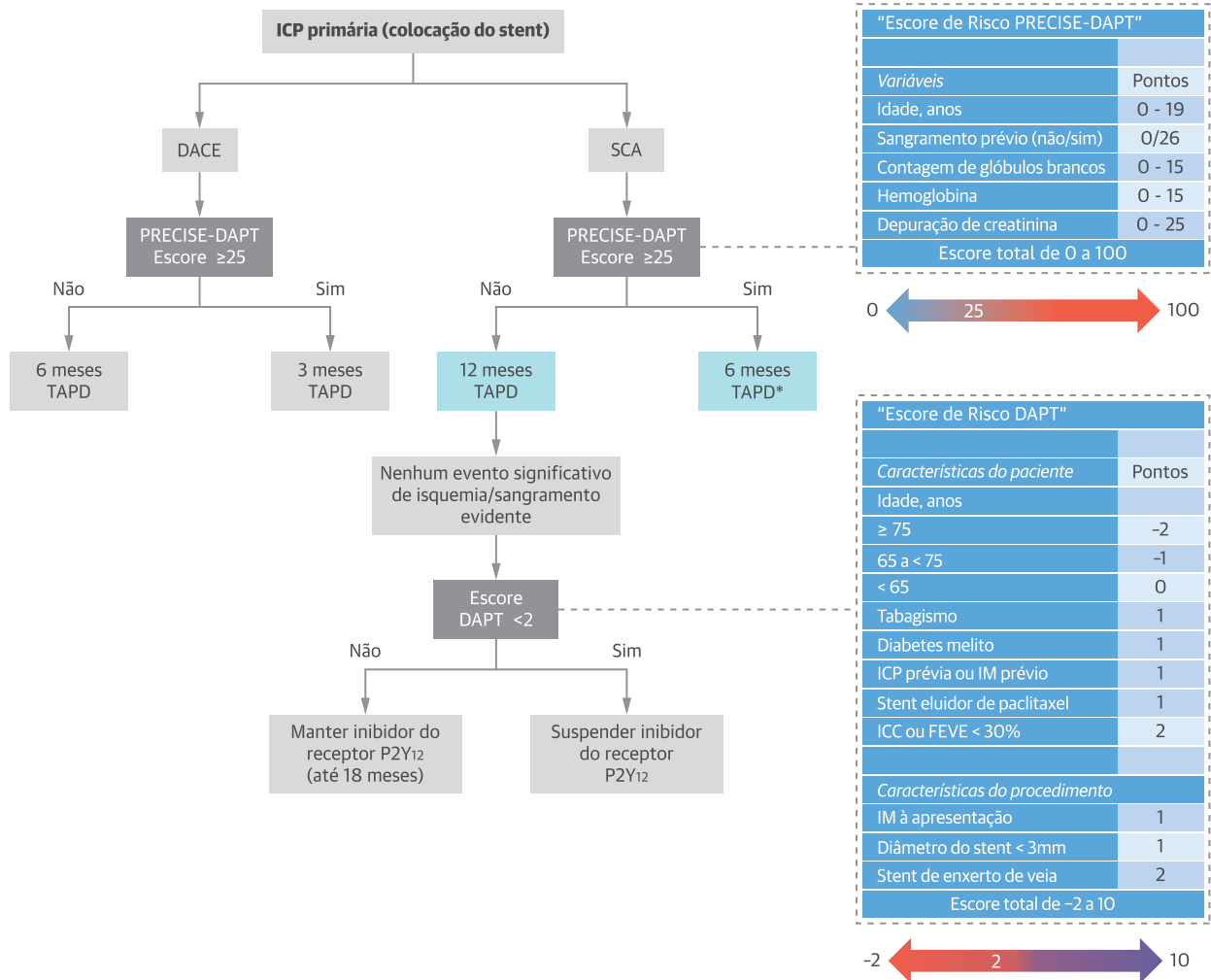
Por outro lado, o ticagrelor (antagonista não tienopiridínico reversível com ação direta sobre o receptor P2Y12 da adenosina difosfato), reduziu significativamente o desfecho isquêmico primário aos 12 meses, incluindo a TS (1,3% vs. 1,9%; p = 0,009), sem aumento da taxa geral de ocorrência de sangramentos maiores, mas com aumento da taxa de sangramentos maiores não relacionados ao procedimento (90). Em geral, esses agentes são preferidos ao clopidogrel em pacientes com

SCA e baixo risco de sangramento, independentemente da resposta antiplaquetária (8, 88).

Há uma carência de estudos bem delineados que comparem o poder antiplaquetário do prasugrel versus ticagrelor durante todo o período de manutenção, já que os resultados de estudos pequenos se mostraram inconsistentes (91). O estudo PRAGUE-18 (Comparison of Prasugrel and Ticagrelor in the Treatment of Acute Myocardial Infarction), o maior ECR realizado até o momento (N = 1.230), avaliou os benefícios nos desfechos clínicos do prasugrel versus ticagrelor e não encontrou diferenças estatísticas na TS definitiva (0,5% vs. 0,9%, respectivamente; OR: 0,56; IC 95%: 0,13 a 2,35; p = 0,428) em 30 dias (92). É importante destacar que o recrutamento no estudo foi encerrado prematuramente por razões de futilidade (delineado para seguir 2.500 indivíduos com infarto do miocárdio por 1 ano) (92), e os resultados a longo prazo ainda não foram disponibilizados.

TAPD DE CURTA VERSUS LONGA DURAÇÃO.

Tradicionalmente, o papel principal da TAPD no implante de stent consistia na proteção contra os efeitos adversos de se carregar um corpo trombogênico estranho dentro da artéria até que a reendotelização estivesse concluída (isto é, nos stents metálicos), e por um período maior de tempo para “assegurar” os efeitos antirreestenose dos SF. Isso reduziria a ocorrência tanto da TS precoce quanto da tardia. No entanto, permanece um intenso debate sobre os benefícios da utilização da TAPD além de 1 ano após a ICP para atenuar a incidência de TSMT em pacientes que

FIGURA 6 Proposta de algoritmo combinado utilizando os escores PRECISE-DAPT e DAPT para o manejo da duração da TAPD após implante de stent

As variáveis são obtidas durante ou muito próximas da ICP primária e adicionadas ao escore final. Tabagismo foi definido como o hábito de fumar no último ano anterior à ICP. *Esta recomendação pode ser considerada em caso de implante de 2G-SF/SF-PB. Para mais informações, consulte Yeh et al. (95) e Costa et al. (96). SCA = síndrome coronariana aguda; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DACE = doença arterial coronariana estável; outras abreviações conforme Figura 1.

receberam 2G-SF (8, 88). Da mesma forma, a duração ideal da TAPD em pacientes com o atual SVB ainda é desconhecida e poderia ser mais longa (8).

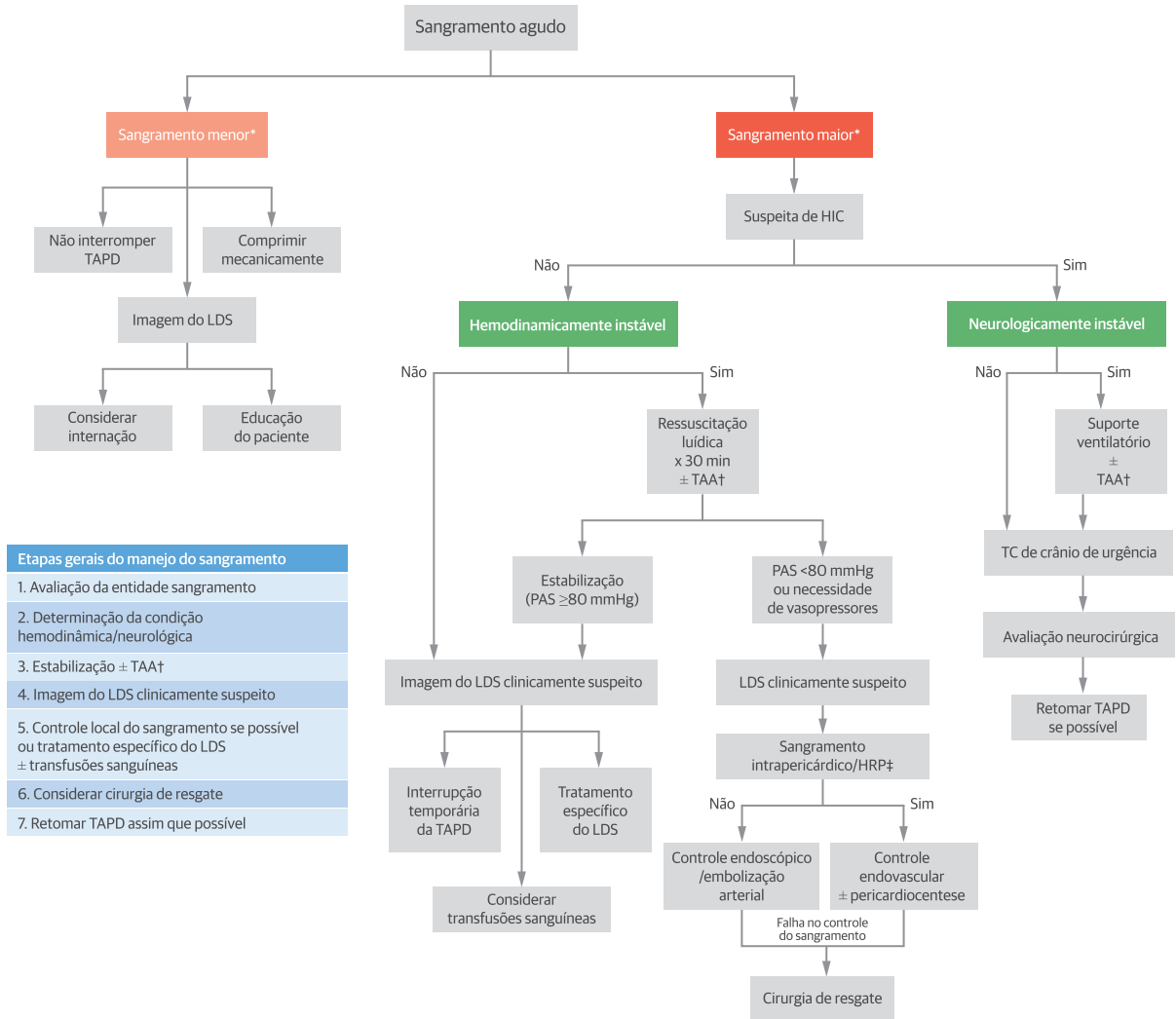
Diversos ECR com diferentes critérios de inclusão, cenários clínicos e stents abordaram os benefícios da TAPD com durações mais curtas (3 ou 6 meses) *versus* durações mais longas (12 ou 24 meses). Além disso, outros estudos também compararam as vantagens clínicas da utilização da TAPD por 12 meses *versus* períodos prolongados (>12 meses) (Tabela Online 3).

Metanálises desses ECR indicaram que a TAPD prolongada por mais de 12 meses reduz eventos trombóticos em comparação ao esquema de 12 meses, mas

à custa de um aumento do risco de sangramento maior (Figura 5) (93). É importante ressaltar que, como não houve prevenção (nem mesmo aumento) da mortalidade por todas as causas com a TAPD prolongada, os eventos trombóticos passíveis de prevenção com a TAPD prolongada poderiam ser considerados (ao que se chamou de) "pequenos infartos" ou "pequenos derrames".

Utilizando dados de alguns desses estudos, Giustino et al. (93) observaram uma interação significativa entre a geração do SF e a duração da TAPD no risco de TS. O benefício do prolongamento da TAPD por 6 meses na redução das taxas de TS foi significativo em pacientes tratados com 1G-SF (2,4% vs. 0,6%; $p < 0,05$),

FIGURA 7 Manejo de sangramento após stent recém implantado



- Etapas gerais do manejo do sangramento**
1. Avaliação da entidade sangramento
 2. Determinação da condição hemodinâmica/neurológica
 3. Estabilização ± TAA†
 4. Imagem do LDS clinicamente suspeito
 5. Controle local do sangramento se possível ou tratamento específico do LDS ± transfusões sanguíneas
 6. Considerar cirurgia de resgate
 7. Retomar TAPD assim que possível

A suspensão de 1 ou ambos agentes antiplaquetários deve sempre ser considerada uma ação que coloca o paciente em considerável risco de TS. Tratar o sangramento localmente se possível (por exemplo, compressão do local do sangramento, endoscopia, endovascular). *Sangramentos maiores incluem: HIC, HRP, sangramento que resulta em incapacidade clinicamente significativa (por exemplo, sangramento intraocular com perda de visão), sangramento que causa choque hipovolêmico ou hipotensão grave, e suspeita deve ser incluída na presença de uso de GP IIb/IIIa. Sangramentos menores incluem: sangramentos GI e GU, intra-articulares, intramusculares, superficiais, etc., desde que não preencham os critérios para sangramento maior. †Terapia anti-antitrombótica (TAA) pode incluir: suspensão das infusões endovenosas (por exemplo, cangrelor, inibidores de GP IIb/IIIa), infusão de antídotos antitrombóticos (por exemplo, protamina, vitamina K, antídotos específicos, plasma fresco congelado, entre outros) e transfusão de plaquetas. Diferente dos anticoagulantes, não há antídotos para os inibidores plaquetários. A transfusão de plaquetas tem sido frequentemente utilizada para melhorar a função plaquetária nesse cenário, mas seus benefícios não estão completamente esclarecidos. ‡Transferência de urgência para laboratório de cateterização para angiografia e controle endovascular do sangramento ou perfuração coronária despercebida (além de pericardiocentese). TC = tomografia computadorizada; GI = gastrointestinal; GP = glicoproteína; GU = geniturinário; HIC = hemorragia intracraniana; HRP = hemorragia retroperitoneal; PAS = pressão arterial sistólica; LDS = local do sangramento; outras abreviaturas conforme Figura 1.

mas não nos tratados com os atuais 2G-SF (0,6% vs. 0,4%; p = NS) (93).

O recentemente publicado estudo SENIOR (Short Duration of Dual antiplatelet Therapy With Synergy II Stent in Patients Older Than 75 Years Undergoing Percutaneous Coronary Revascularization) corrobora essa análise. Entre os pacientes idosos (idade >75 anos), os quais possuem um inerente alto risco de san-

gramento, uma estratégia combinada de uso de SF-PB (stent SYNERGY) com uma TAPD de curta duração (1 e 6 meses para doença arterial coronariana e SCA estáveis, respectivamente) mostrou-se igualmente segura ao uso de stent metálico com uma TAPD de duração semelhante em termos de taxas de TS e sangramento, com uma redução significativa da RLA em 1 ano de seguimento (94).

EQUILIBRANDO O RISCO ISQUÊMICO E HEMORRÁGICO: OS ESCORES DAPT E PRECISE-DAPT.

A identificação individualizada de pacientes que poderiam se beneficiar de TAPD de duração curta, longa ou prolongada após o implante de stent, em vez de uma indicação generalizada, talvez seja a resposta para esse dilema de segurança e eficácia. Recentemente, os investigadores do estudo DAPT desenvolveram o escore de risco DAPT, com uma previsão simplificada para a combinação de infarto do miocárdio ou TS (modelo de isquemia), e o critério GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) para sangramentos moderados/severos (modelo de sangramento) nos 18 meses seguintes à finalização segura do curso de 12 meses de TAPD (95). Na população do estudo DAPT, foi observado um “claro gradiente de efeito” com uma pontuação de corte de 2 (Figura 6).

Entretanto, não é possível aplicar essa estratégia mais cedo, no momento de início do tratamento, para selecionar uma duração de tratamento menor do que 12 meses em pacientes com alto risco de sangramento. Superando essa limitação, uma ferramenta padronizada (um escore de risco de 5 itens) desenvolvida por Costa et al. (96) prevê a possibilidade de sangramento extra-hospitalar em pacientes submetidos a ICP, ajudando, assim, a definir a duração ideal da TAPD no momento da implantação do stent (Figura 6).

Essas ferramentas clínicas complementares podem auxiliar os médicos na personalização das durações da TAPD ao identificar quais pacientes obtêm benefício clínico líquido da TAPD curta, longa ou prolongada após o implante de stent.

MANEJO DAS COMPLICAÇÕES HEMORRÁGICAS E PREVENÇÃO DA TS

A prevenção de sangramentos após o implante de stent exerce um impacto importante na prevenção da TS e na mortalidade (97). Após perda sanguínea aguda, há um aumento do risco de TS possivelmente pela rápida formação de plaquetas imaturas maiores, mais densas e mais reativas (98).

Dados obtidos do National Cardiovascular Data Registry mostram que sangramentos maiores ocorrem a uma taxa de 1,7% após ICP, cerca de metade no local de acesso arterial e metade em locais de não acesso, geralmente no trato gastrointestinal (99). A incorporação progressiva do acesso radial na prática intervencionista reduziu drasticamente a ocorrência de sangramentos maiores (principalmente os sangramentos relacionados ao acesso) em comparação ao acesso femoral (100). Por outro lado, o controle de fatores de risco hemorrágico modificáveis (por exemplo, hipertensão arterial, uso concomitante de anti-inflamatórios, tratamento de gastrite) é de extrema

importância na prevenção de eventos de sangramento em locais de não acesso a longo prazo (101).

O manejo das complicações hemorrágicas na presença de stent recém implantado sempre representa um grande dilema. Embora seja possível restaurar a agregação plaquetária inibida por aspirina com transfusão de 2 a 5 U de plaquetas, é mais difícil restaurar a função plaquetária dependente da adenosina difosfato oral (101). Em pacientes recebendo clopidogrel ou prasugrel, transfusões de plaquetas podem restaurar a função plaquetária em apenas 4 a 6 h após a ingestão do último medicamento (102). Em pacientes recebendo ticagrelor, no entanto, podem ser necessárias ≥ 24 h para que a depuração do medicamento permita que as plaquetas transfundidas restaurem a competência hemostática (101). A reversão rápida do efeito anti-trombótico do cangrelor facilitaria a implementação de uma rápida hemostasia no caso de sangramento, sendo necessário apenas “desligar” o bloqueio ao receptor P2Y12. Além disso, esse medicamento permite que o médico trate o sangramento de modo mais conservador no caso de alto risco de TS (isto é, evitando a utilização de transfusões de plaquetas ao mesmo tempo em que mantém a inibição da via TxA2), assegurando, ao menos até certo ponto, a proteção do stent recém implantado. Na Figura 7, propõe-se um algoritmo para o manejo das complicações hemorrágicas.

CONCLUSÕES

Os 40 anos de história da ICP são marcados por tentativas de redução da TS e da RIS. Embora os 1G-SF tenham reduzido a reestenose relacionada aos stents metálicos, um aumento significativo da TST ofuscou esse sucesso. Retardo na reendotelização, inflamações crônicas, má aposição tardia adquirida e NA são considerados os principais achados subjacentes associados a TST/TSMT, e sua ocorrência está relacionada à terapia antiproliferativa.

O dogma de que os polímeros duráveis tinham implicações importantes no aumento das taxas de TST/TSMT foi colocado em dúvida com o uso dos 2G-SF. A notável superioridade dos CoCr-EES/PtCr-EES sobre quase todos os outros SF talvez resida nas propriedades únicas e favoráveis dos fluoropolímeros permanentes utilizados nesses stents. SF à base de polímeros biodegradáveis e com hastes mais finas podem representar uma alternativa aos atuais 2G-SF.

Os SVB ainda estão dando os primeiros passos, mas certamente estão inaugurando um novo grande capítulo na cardiologia intervencionista. No entanto, um aumento da TD conspira contra a “permanência desses dispositivos de ação transitória” no arsenal terapêutico. Espera-se que novas gerações de SVB poliméricos, apresentando

materiais mais fortes, hastes mais finas e melhor cinética de absorção, estejam disponíveis em breve.

O equilíbrio entre sangramentos e eventos trombóticos com TAPD prolongada parece ser mais complexo. Com os 2G-SF, 6 meses de TAPD parece ser suficiente para a prevenção da maioria dos casos de TS. A implementação dos escores PRECISE-DAPT e DAPT pode auxiliar o médico na individualização das decisões em relação à duração da TAPD. Os cardiologistas devem ter

conhecimento sobre as formas de prevenção e manejo das complicações hemorrágicas na presença de implante de stent, enquanto minimizam o risco de TS.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Luis A. Guzmán, Department of Cardiology, Virginia Commonwealth University, 1200 East Broad Street, 5th Floor, West Wing, Room #526, Richmond, Virginia 23298, USA. E-mail: luis.guzman@vcuhealth.org.

REFERÊNCIAS

1. D.L. Fischman, M.B. Leon, D.S. Baim, et al., Stent Restenosis Study Investigators A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med*, 331 (1994), pp. 496-501.
2. D.E. Cutlip, D.S. Baim, K.K. Ho, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation*, 103 (2001), pp. 1967-1971.
3. A. Colombo, P. Hall, S. Nakamura, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation*, 91 (1995), pp. 1676-1688.
4. G.W. Stone, S.G. Ellis, D.A. Cox, et al. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation*, 109 (2004), pp. 1942-1947.
5. A. Farb, G. Sangiorgi, A.J. Carter, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation*, 99 (1999), pp. 44-52.
6. A. Abbate, G.G. Biondi-Zoccai, P. Agostoni, M.J. Lipinski, G.W. Vetrovec. Recurrent angina after coronary revascularization: a clinical challenge. *Eur Heart J*, 28 (2007), pp. 1057-1065.
7. A.J. Kirtane, A. Gupta, S. Iyengar, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation*, 119 (2009), pp. 3198-3206.
8. M. Valgimigli, H. Bueno, R.A. Byrne, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*, 53 (2018), pp. 34-78.
9. A. Schomig, F.J. Neumann, A. Kastrati, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*, 334 (1996), pp. 1084-1089.
10. T. Palmerini, G. Biondi-Zoccai, D. Della Riva, et al. Stent thrombosis with drug-eluting stents: is the paradigm shifting?. *J Am Coll Cardiol*, 62 (2013), pp. 1915-1921.
11. S.H. Kang, I.H. Chae, J.J. Park, et al. Stent thrombosis with drug-eluting stents and bioresorbable scaffolds: evidence from a network meta-analysis of 147 trials. *J Am Coll Cardiol Intv*, 9 (2016), pp. 1203-1212.
12. Z.A. Ali, R.F. Gao, T. Kimura, et al. Three-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold: individual-patient-data meta-analysis from the ABSORB randomized trials. *Circulation*, 137 (2018), pp. 464-479.
13. S. Puricel, F. Cuculi, M. Weissner, et al. Bioresorbable coronary scaffold thrombosis: multicenter comprehensive analysis of clinical presentation, mechanisms, and predictors. *J Am Coll Cardiol*, 67 (2016), pp. 921-931.
14. A. Gruntzig. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet*, 1 (1978), p. 263.
15. U. Sigwart, J. Puel, V. Mirkovitch, F. Joffre, L. Kappenberger. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med*, 316 (1987), pp. 701-706.
16. M.B. Leon, D.S. Baim, J.J. Popma, et al., Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med*, 339 (1998), pp. 1665-1671.
17. B.S. George, W.D. Voorhees 3rd, G.S. Roubin, et al. Multicenter investigation of coronary stenting to treat acute or threatened closure after percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinical and angiographic outcomes. *J Am Coll Cardiol*, 22 (1993), pp. 135-143.
18. P.W. Serruys, P. de Jaegere, F. Kiemeneij, et al., Benestent Study Group. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*, 331 (1994), pp. 489-495.
19. M. Joner, A.V. Finn, A. Farb, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*, 48 (2006), pp. 193-202.
20. M.A. Costa, M. Sabate, W.J. van der Giessen, et al. Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy. *Circulation*, 100 (1999), pp. 789-792.
21. R. Waksman, A.E. Ajani, R.L. White, et al. Five-year follow-up after intracoronary gamma radiation therapy for in-stent restenosis. *Circulation*, 109 (2004), pp. 340-344.
22. E. Camenzind, P.G. Steg, W. Wijns. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation*, 115 (2007), pp. 1440-1455; discussion 1455.
23. E.P. McFadden, E. Stabile, E. Regar, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*, 364 (2004), pp. 1519-1521.
24. A.M. Galloe, H. Kelbaek, L. Thuesen, et al. 10-year clinical outcome after randomization to treatment by sirolimus- or paclitaxel-eluting coronary stents. *J Am Coll Cardiol*, 69 (2017), pp. 616-624.
25. P. Capranzano, G. Dangas. Late stent thrombosis: the last remaining obstacle in coronary interventional therapy. *Curr Cardiol Rep*, 14 (2012), pp. 408-417.
26. G. Souteyrand, N. Amabile, L. Mangin, et al. Mechanisms of stent thrombosis analysed by optical coherence tomography: insights from the national PESTO French registry. *Eur Heart J*, 37 (2016), pp. 1208-1216.
27. T. Adriaenssens, M. Joner, T.C. Godschalk, et al. Optical coherence tomography findings in patients with coronary stent thrombosis: a report of the PRESTIGE Consortium (Prevention of Late Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European Effort). *Circulation*, 136 (2017), pp. 1007-1021.
28. M. Taniwaki, M.D. Radu, S. Zaugg, et al. Mechanisms of very late drug-eluting stent thrombosis assessed by optical coherence tomography. *Circulation*, 133 (2016), pp. 650-660.
29. A.V. Finn, M. Joner, G. Nakazawa, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation*, 115 (2007), pp. 2435-2441.
30. G. Guagliumi, V. Sirbu, G. Musumeci, et al. Examination of the in vivo mechanisms of late drug-eluting stent thrombosis: findings from optical coherence tomography and intravascular ultrasound imaging. *J Am Coll Cardiol Intv*, 5 (2012), pp. 12-20.
31. M. Takano, M. Yamamoto, Y. Xie, et al. Serial long-term evaluation of neointimal stent coverage and thrombus after sirolimus-eluting stent implantation by use of coronary angiography. *Heart*, 93 (2007), pp. 1353-1356.
32. M.K. Hong, G.S. Mintz, C.W. Lee, et al. Late stent malapposition after drug-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound analysis with long-term follow-up. *Circulation*, 113 (2006), pp. 414-419.
33. S. Cook, P. Wenaweser, M. Togni, et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation*, 115 (2007), pp. 2426-2434.
34. G.F. Attizzani, D. Capodanno, Y. Ohno, C. Tamburino. Mechanisms, pathophysiology, and

- clinical aspects of incomplete stent apposition. *J Am Coll Cardiol*, 63 (2014), pp. 1355-1367.
35. G.S. Mintz, N.J. Weissman, P.J. Fitzgerald. Intravascular ultrasound assessment of the mechanisms and results of brachytherapy. *Circulation*, 104 (2001), pp. 1320-1325.
 36. V.M. Shah, G.S. Mintz, S. Apple, N.J. Weissman. Background incidence of late malapposition after bare-metal stent implantation. *Circulation*, 106 (2002), pp. 1753-1755.
 37. A.K. Hassan, S.C. Bergheanu, T. Stijnen, et al. Late stent malapposition risk is higher after drug-eluting stent compared with bare-metal stent implantation and associates with late stent thrombosis. *Eur Heart J*, 31 (2010), pp. 1172-1180.
 38. N. Foin, J.L. Gutierrez-Chico, S. Nakatani, et al. Incomplete stent apposition causes high shear flow disturbances and delay in neointimal coverage as a function of strut to wall detachment distance: implications for the management of incomplete stent apposition. *Circ Cardiovasc Interv*, 7 (2014), pp. 180-189.
 39. R. Virmani, G. Guagliumi, A. Farb, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious?. *Circulation*, 109 (2004), pp. 701-705.
 40. J.P. Chen. Safety and efficacy of the drug-eluting stent: a double-edged sword?. *South Med J*, 101 (2008), pp. 174-178.
 41. U. Hillen, M. Haude, R. Erbel, M. Goos. Evaluation of metal allergies in patients with coronary stents. *Contact Dermatitis*, 47 (2002), pp. 353-356.
 42. J.R. Nebeker, R. Virmani, C.L. Bennett, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *J Am Coll Cardiol*, 47 (2006), pp. 175-181.
 43. G. Nakazawa, F. Otsuka, M. Nakano, et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*, 57 (2011), pp. 1314-1322.
 44. F. Otsuka, R.A. Byrne, K. Yahagi, et al. Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment. *Eur Heart J*, 36 (2015), pp. 2147-2159.
 45. T. Yonetsu, K. Kato, S.J. Kim, et al. Predictors for neoatherosclerosis: a retrospective observational study from the optical coherence tomography registry. *Circ Cardiovasc Imaging*, 5 (2012), pp. 660-666.
 46. J. Gomez-Lara, S. Brugaletta, F. Jacobi, et al. Five-year optical coherence tomography in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction treated with bare-metal versus everolimus-eluting stents. *Circ Cardiovasc Interv* (2016), p. 9.
 47. S.Y. Lee, S.H. Hur, S.G. Lee, et al. Optical coherence tomographic observation of in-stent neoatherosclerosis in lesions with more than 50% neointimal area stenosis after second-generation drug-eluting stent implantation. *Circ Cardiovasc Interv*, 8 (2015), p. e001878.
 48. G.D. Dangas, P.W. Serruys, D.J. Kereiakes, et al. Meta-analysis of everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease: final 3-year results of the SPIRIT clinical trials program (Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions). *J Am Coll Cardiol Interv*, 6 (2013), pp. 914-922.
 49. L.O. Jensen, P. Thyssen, E.H. Christiansen, et al. Safety and efficacy of everolimus- versus sirolimus-eluting stents: 5-year results from SORT OUT IV. *J Am Coll Cardiol*, 67 (2016), pp. 751-762.
 50. T. Toyota, H. Shimi, T. Morimoto, T. Kimura. Meta-analysis of long-term clinical outcomes of everolimus-eluting stents. *Am J Cardiol*, 116 (2015), pp. 187-194.
 51. C. Kaiser, S. Galatius, P. Erne, et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med*, 363 (2010), pp. 2310-2319.
 52. K.H. Bonaa, J. Mannsverk, R. Wiseth, et al. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *N Engl J Med*, 375 (2016), pp. 1242-1252.
 53. T. Palmerini, U. Benedetto, G. Biondi-Zoccai, et al. Long-term safety of drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 65 (2015), pp. 2496-2507.
 54. M. Sabate, S. Brugaletta, A. Cequier, et al. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *Lancet*, 387 (2016), pp. 357-366.
 55. Y. Ino, T. Kubo, A. Tanaka, et al. Comparison of vascular response between everolimus-eluting stent and bare metal stent implantation in ST-segment elevation myocardial infarction assessed by optical coherence tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 16 (2015), pp. 513-520.
 56. D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 133 (2016), pp. e38-e360.
 57. B. Ibanez, S. James, S. Agewall, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 39 (2018), pp. 119-177.
 58. J. Iqbal, P.W. Serruys, S. Silber, et al. Comparison of zotarolimus- and everolimus-eluting coronary stents: final 5-year report of the RESOLUTE all-comers trial. *Circ Cardiovasc Interv*, 8 (2015), p. e002230.
 59. K.W. Park, S.H. Kang, H.J. Kang, et al. A randomized comparison of platinum chromium-based everolimus-eluting stents versus cobalt chromium-based Zotarolimus-Eluting stents in all-comers receiving percutaneous coronary intervention: HOST-ASSURE (harmonizing optimal strategy for treatment of coronary artery stenosis-safety & effectiveness of drug-eluting stents & anti-platelet regimen), a randomized, controlled, noninferiority trial. *J Am Coll Cardiol*, 63 (2014), pp. 2805-2816.
 60. H. Sen, M.K. Lam, M.M. Lowik, et al. Clinical events and patient-reported chest pain in all-comers treated with resolute integrity and Promus element stents: 2-year follow-up of the DUTCH PEERS (DUrable Polymer-Based Stent Challenge of Promus Element Versus Resolute Integrity) Randomized Trial (TWENTE II). *J Am Coll Cardiol Interv*, 8 (2015), pp. 889-899.
 61. I.T. Meredith, P.S. Teirstein, A. Bouchard, et al. Three-year results comparing platinum-chromium PROMUS element and cobalt-chromium XIENCE V everolimus-eluting stents in de novo coronary artery narrowing (from the PLATINUM Trial). *Am J Cardiol*, 113 (2014), pp. 1117-1123.
 62. R. Piccolo, G.G. Stefanini, A. Franzone, et al. Safety and efficacy of resolute zotarolimus-eluting stents compared with everolimus-eluting stents: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv*, 8 (2015), p. e002223.
 63. P.W. Serruys, V. Farooq, B. Kalesan, et al. Improved safety and reduction in stent thrombosis associated with biodegradable polymer-based biolimus-eluting stents versus durable polymer-based sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: final 5-year report of the LEADERS (Limus Eluted From A Durable Versus Erodable Stent Coating) randomized, noninferiority trial. *J Am Coll Cardiol Interv*, 6 (2013), pp. 777-789.
 64. G.J. Vlachojannis, P.C. Smits, S.H. Hofma, et al. Biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer everolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: final 5-year report from the COMPARE II Trial (Abluminal Biodegradable Polymer Biolimus-Eluting Stent Versus Durable Polymer Everolimus-Eluting Stent). *J Am Coll Cardiol Interv*, 10 (2017), pp. 1215-1221.
 65. C. Kaiser, S. Galatius, R. Jeger, et al. Long-term efficacy and safety of biodegradable-polymer biolimus-eluting stents: main results of the Basel Stent Kosten-Effektivitäts Trial-PROspective Validation Examination II (BASKET-PROVE II), a randomized, controlled noninferiority 2-year outcome trial. *Circulation*, 131 (2015), pp. 74-81.
 66. S. Saito, M. Valdes-Chavarrí, G. Richardt, et al. A randomized, prospective, intercontinental evaluation of a bioresorbable polymer sirolimus-eluting coronary stent system: the CENTURY II (Clinical Evaluation of New Terumo Drug-Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with Coronary Artery Disease) trial. *Eur Heart J*, 35 (2014), pp. 2021-2031.
 67. S. Kufner, R.A. Byrne, M. Valeskini, et al. Five-year outcomes from a trial of three limus-eluting stents with different polymer coatings in patients with coronary artery disease: final results from the ISAR-TEST 4 randomised trial. *EuroIntervention*, 11 (2016), pp. 1372-1379.
 68. R. Zbinden, R. Piccolo, D. Heg, et al. Ultrathin strut biodegradable polymer sirolimus-eluting stent versus durable-polymer everolimus-eluting stent for percutaneous coronary revascularization: 2-year results of the BIOSCIENCE Trial. *J Am Heart Assoc*, 5 (2016), p. e003255.
 69. C. von Birgelen, M.M. Kok, L.C. van der Heijden, et al. Very thin strut biodegradable polymer everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents versus durable polymer zotarolimus-eluting stents in all-comers with coronary artery disease (BIO-RESORT): a three-arm, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*, 388 (2016), pp. 2607-2617.
 70. D.J. Kereiakes, I.T. Meredith, S. Windecker, et al. Efficacy and safety of a novel bioabsorbable

- polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent: the EVOLVE II Randomized Trial. *Circ Cardiovasc Interv*, 8 (2015), p. e002372.
- 71.** Y. Onuma, P.W. Serruys. Bioresorbable scaffold: the advent of a new era in percutaneous coronary and peripheral revascularization? *Circulation*, 123 (2011), pp. 779-797.
- 72.** D.J. Kereiakes, Y. Onuma, P.W. Serruys, G.W. Stone. Bioresorbable vascular scaffolds for coronary revascularization. *Circulation*, 134 (2016), pp. 168-182.
- 73.** S.G. Ellis, D.J. Kereiakes, D.C. Metzger, et al. Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*, 373 (2015), pp. 1905-1915.
- 74.** D. Capodanno, T. Gori, H. Nef, et al. Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in routine clinical practice: early and midterm outcomes from the European multicentre GHOST-EU registry. *EuroIntervention*, 10 (2015), pp. 1144-1153.
- 75.** D.J. Kereiakes, S.G. Ellis, C. Metzger, et al. 3-year clinical outcomes with everolimus-eluting bioresorbable coronary scaffolds: the ABSORB III trial. *J Am Coll Cardiol*, 70 (2017), pp. 2852-2862.
- 76.** D. Dudek, L. Rzeszutko, Y. Onuma, et al. Vasomotor response to nitroglycerine over 5 years follow-up after everolimus-eluting bioresorbable scaffold implantation. *J Am Coll Cardiol Intv*, 10 (2017), pp. 786-795.
- 77.** S. Bangalore, H.G. Bezerra, D.G. Rizik, et al. The state of the absorb bioresorbable scaffold: consensus from an expert panel. *J Am Coll Cardiol Intv*, 10 (2017), pp. 2349-2359.
- 78.** G.W. Stone, A. Abizaid, Y. Onuma, et al. Effect of technique on outcomes following bioresorbable vascular scaffold implantation: analysis from the ABSORB trials. *J Am Coll Cardiol*, 70 (2017), pp. 2863-2874.
- 79.** K. Yamaji, Y. Ueki, G. Souteyrand, et al. Mechanisms of very late bioresorbable scaffold thrombosis: the INVEST registry. *J Am Coll Cardiol*, 70 (2017), pp. 2330-2344.
- 80.** C.Y. Chan, E.B. Wu, B.P. Yan. Very late bioresorbable scaffold thrombosis caused by intraluminal scaffold dismantling. *J Am Coll Cardiol Intv*, 9 (2016), pp. 1844-1847.
- 81.** I. Iakovou, T. Schmidt, E. Bonizzoni, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*, 293 (2005), pp. 2126-2130.
- 82.** J.W. van Werkum, A.A. Heestermaans, A.C. Zomer, et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol*, 53 (2009), pp. 1399-1409.
- 83.** S. Schulz, T. Schuster, J. Mehilli, et al. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J*, 30 (2009), pp. 2714-2721.
- 84.** R. Mehran, U. Baber, P.G. Steg, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*, 382 (2013), pp. 1714-1722.
- 85.** G.W. Stone, B. Witzenbichler, G. Weisz, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet*, 382 (2013), pp. 614-623.
- 86.** M.J. Price, P.B. Berger, P.S. Teirstein, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*, 305 (2011), pp. 1097-1105.
- 87.** T. Geisler, E. Schaeffeler, J. Dippon, et al. CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation. *Pharmacogenomics*, 9 (2008), pp. 1251-1259.
- 88.** G.N. Levine, E.R. Bates, J.A. Bittl, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 68 (2016), pp. 1082-1115.
- 89.** S.D. Wiviott, E. Braunwald, C.H. McCabe, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 357 (2007), pp. 2001-2015.
- 90.** L. Wallentin, R.C. Becker, A. Budaj, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 361 (2009), pp. 1045-1057.
- 91.** M. Kerneis, J. Silvain, J. Abtan, et al. Platelet effect of prasugrel and ticagrelor in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Arch Cardiovasc Dis*, 108 (2015), pp. 502-510.
- 92.** Z. Motovska, O. Hlinomaz, R. Miklik, et al. Prasugrel versus ticagrelor in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: multicenter randomized PRAGUE-18 study. *Circulation*, 134 (2016), pp. 1603-1612.
- 93.** G. Giustino, U. Baber, S. Sartori, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*, 65 (2015), pp. 1298-1310.
- 94.** O. Varenne, S. Cook, G. Sideris, et al. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet*, 391 (2018), pp. 41-50.
- 95.** R.W. Yeh, E.A. Secemsky, D.J. Kereiakes, et al. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 315 (2016), pp. 1735-1749.
- 96.** F. Costa, D. van Klaveren, S. James, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*, 389 (2017), pp. 1025-1034.
- 97.** I.M. Seropian, D.J. Angiolillo, M.M. Zenni, T.A. Bass, L.A. Guzman. Should endovascular approach be the first line of treatment for retroperitoneal bleeding with hemodynamic shock following percutaneous intervention? A case series. *Catheter Cardiovasc Interv*, 90 (2017), pp. 104-111.
- 98.** M.K. Freynhofer, S.C. Gruber, E.L. Grove, T.W. Weiss, J. Wojta, K. Huber. Antiplatelet drugs in patients with enhanced platelet turnover: biomarkers versus platelet function testing. *Thromb Haemost*, 114 (2015), pp. 459-468.
- 99.** A.K. Chhatiwalla, A.P. Amin, K.F. Kennedy, et al. Association between bleeding events and in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 309 (2013), pp. 1022-1029.
- 100.** E. Romagnoli, G. Biondi-Zoccai, A. Sciahbasi, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol*, 60 (2012), pp. 2481-2489.
- 101.** M. Roffi, C. Patrono, J.P. Collet, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 37 (2016), pp. 267-315.
- 102.** M.U. Zafar, C. Santos-Gallego, D.A. Vorchheimer, et al. Platelet function normalization after a prasugrel loading-dose: time-dependent effect of platelet supplementation. *J Thromb Haemost*, 11 (2013), pp. 100-106.

PALAVRAS-CHAVE Polímeros biodegradáveis, suporte vascular bioabsorvível, sangramento, stent farmacológico, intervenção coronariana percutânea, reestenose de stent, trombose de stent

APÊNDICE Para tabelas suplementares, consulte a versão online deste artigo.