

MAURICIO RIGODANZO MOCHA

**Estudo comparativo de longo prazo da intervenção coronária percutânea por
stent convencional ou farmacológico: análise da artéria tratada**

São Paulo
2024

MAURICIO RIGODANZO MOCHA

**Estudo comparativo de longo prazo da intervenção coronária percutânea por
stent convencional ou farmacológico: análise da artéria tratada**

Tese de doutorado apresentado à Faculdade
de Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Whady Armindo Hueb

São Paulo
2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Mocha, Mauricio Rigodanzo

Estudo comparativo de longo prazo da intervenção coronária percutânea por stent convencional ou farmacológico : análise da artéria tratada / Mauricio Rigodanzo Mocha; Whady Armindo Hueb, orientador. -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1.Intervenção coronária percutânea 2.Doenças cardiovasculares 3.Angioplastia 4.Doença da artéria coronariana 5.Stents farmacológicos 6.Stents metálicos autoexpansíveis I.Hueb, Whady Armindo, orient. II.Título

USP/FM/DBD-522/24

Mocha, Mauricio Rigodanzo. Estudo comparativo de longo prazo da intervenção coronariana percutânea por Stent convencional ou farmacológico: análise da artéria tratada. [doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

A meus pais, Ariete Jussara Dresch Rigodanzo e Mauro Mocha, e à minha irmã Marcelle Rigodanzo Mocha, por toda a paciência e apoio que recebi ao longo de toda a minha vida. Só cheguei onde cheguei graças ao apoio recebido dessa linda família que tenho.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Whady Hueb por toda a paciência que teve comigo. Por entender meus tempos e estar sempre disposto a me ajudar. Agradeço pelo imenso conhecimento e experiência transmitidos não apenas na área da pesquisa e da cardiologia mas principalmente sobre a vida.

Ao Dr. Paulo Cury e ao Dr Eduardo Lima, pela dedicação que demonstram pelo trabalho que exercem e pelas precisas orientações sempre dadas.

A toda a equipe do Grupo MASS, prévios e atuais, Eliana Lima, Myrthes Takiuti, Laura Caringe, Danielle Nasser e Marcela Silva por me acolherem como família e sempre estarem dispostas a me ajudar.

Aos amigos Matheus Oliveira Laterza Ribeiro e Guilherme Fernandes nesta grande empreitada que, para mim, foi um desafio realmente muito grande e que, sem o apoio de vocês, eu não conseguiria me ver finalizando.

Agradeço também aos colegas pós-graduandos que, direta ou indiretamente me auxiliaram nesta caminhada: Jaime Linhares, Daniel Valente, Fernando Ribas, Rafael Rocha, Felipe Camara, Gustavo Boros, Anderson Dallazen, Victor Coutinho, Arthur Cicupira, Ezio de Martino Neto e Maria Tairova.

"Um Homem é chamado paciente não porque foge do mal, mas porque aguenta um mal presente de forma honrosa; isto é, sem ficar indevidamente triste por isso" (AQUINO, 1265-1274, p. 123).

RESUMO

Mocha, MR. Estudo comparativo de longo prazo da intervenção coronária percutânea por stent convencional ou farmacológico: análise da artéria tratada (tese). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2024.

Introdução: A maioria dos estudos que avaliam a efetividade da intervenção coronária percutânea (ICP) geralmente consideram eventos coronarianos sem especificar a lesão-alvo. Este estudo teve como objetivo avaliar a incidência de eventos coronarianos em pacientes tratados com ICP e investigar a correlação entre esses eventos, a localização do evento no vaso tratado e o tipo de stent utilizado.

Objetivos: Determinar a proporção de eventos coronarianos que ocorrem em vasos após intervenção coronária percutânea (ICP); e investigar a associação entre esses eventos, localização no vaso e tipo de stent. **Métodos:** Uma análise de coorte retrospectiva foi conduzida em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) estável que foram submetidos à ICP usando stents convencionais ou stents farmacológicos. Os dados foram obtidos do banco de dados da Unidade de Pesquisa Clínica do Estudo Medicina, Angioplastia ou Cirurgia (MASS) no Instituto do Coração da Universidade de São Paulo, Brasil. A análise foi baseada em angiogramas após um evento coronariano, identificando se o local era o do vaso tratado ou não. **Resultados:** 562 pacientes foram incluídos, com 232 (41,3%) apresentando eventos coronarianos. 55,8% dos eventos ocorreram no local tratado, enquanto os 44,2% restantes não estavam relacionados ao local do stent. Em relação aos eventos relacionados ao vaso tratado e ao tipo de stent, 54,1% do grupo convencional teve eventos relacionados ao vaso tratado, em comparação com 61,1% no grupo de stent farmacológico. Nenhuma associação estatisticamente significativa foi encontrada entre o evento no vaso tratado e o tipo de stent usado ($p=0,363$). **Conclusão:** Uma proporção significativa de eventos coronarianos ocorreu em locais não tratados. Nossos resultados sugerem que a avaliação isolada do local tratado pode fornecer uma estimativa mais precisa da efetividade dos stents.

Palavras-Chave: Intervenção coronária percutânea. Doenças cardiovasculares. Angioplastia. Doença da artéria coronariana. Stents farmacológicos. Stents metálicos autoexpansíveis.

ABSTRACT

Mocha, MR. Long-term comparative study of percutaneous coronary intervention with conventional or pharmacological stent: analysis of the treated artery (thesis). São Paulo: Faculty of Medicine, University of São Paulo, 2024.

Introduction: Most studies evaluating the effectiveness of percutaneous coronary intervention (PCI) generally consider coronary events without specifying the target site. This study aimed to evaluate the incidence of coronary events in patients treated with PCI and investigate the correlation between these events, the location of the event in the treated vessel and the type of stent used. **Objectives:** Determine the proportion of coronary events that occur in vessels after percutaneous coronary intervention (PCI); and investigate the association between these events, location in the vessel and type of stent. **Methods:** A retrospective cohort analysis was conducted on patients with stable coronary artery disease (CAD) who underwent PCI using bare-metal stents or drug-eluting stents. Data were obtained from the database of the Clinical Research Unit of the Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS) at the Heart Institute of the University of São Paulo, Brazil. The analysis was based on angiograms after a coronary event, identifying whether the site was the treated vessel or not. **Results:** 562 patients were included, with 232 (41.3%) experiencing coronary events. 55.8% of events occurred at the treated site, while the remaining 44.2% were unrelated to the stent site. Regarding events related to the treated vessel and the type of stent, 54.1% of the conventional group had events related to the treated vessel, compared to 61.1% in the drug-eluting stent group. No statistically significant association was found between the event in the treated vessel and the type of stent used ($p=0.363$). **Conclusions:** A significant proportion of coronary events occurred in untreated sites. Our results suggest that isolated assessment of the treated site may provide a more accurate estimate of stent effectiveness.

Keywords: Percutaneous coronary intervention. Cardiovascular diseases. Angioplasty. Coronary artery disease. Drug-eluting stents. Self-expanding metallic stents

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação.

Referências: adaptado do *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1	Desenho esquemático da coleta de dados para o estudo	24
GRÁFICO 2	Sobrevida livre de evento	26
GRÁFICO 3	Sobrevida global	27

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Características Basais dos participantes do estudo	21
TABELA 2	Ocorrência de evento segundo tipo de Stent utilizado	23
TABELA 3	Eventos relacionados à lesão-alvo e tipos de stent	24
TABELA 4	Evento relacionado à lesão-alvo segundo tipo de stent	25
TABELA 5	Sobrevida livre de eventos geral e por tipo de stent	26
TABELA 6	Estimativa de sobrevida global	27

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AI	Angina Instável
ATC	Angioplastia Transluminal Coronária
BMS	Bare Metal Stent (stent convencional)
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CAPPESQ	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CD	Coronariana Direita
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CRM	Cirurgia de Revascularização do Miocárdio
CX	Coronária Circunflexa
DAC	Doença Arterial Coronariana
DA	Descendente Anterior
DAOP	Doença Arterial Obstrutiva Periférica
DES	Drug-Eluting Stent (stent farmacológico)
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
FE	Fração de Ejeção
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FFR	Reserva Fracionada de Fluxo
FAMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HbA1c	Hemoglobina-A1c Glicada
HDL	High Density Lipoprotein
HR	Hazard Ratio
IA	Angina Instavel
IMA	Infarto Agudo do Miocárdio
IMC	Índice de Massa Corporal
IQR	Intervalos Interquartis
LDS	Low Density Lipoprotein
MASS	Medicine, Angioplasty or Surgery Study
MT	Medical Treatment
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
SS	Escore de Syntax

TCE Tronco de Coronária Esquerda

TCO Tratamento Clínico Otimizado

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
1.1 Tratamento percutâneo, evolução e desafios.....	12
1.2 Ótica Clínica.....	15
2 OBJETIVOS.....	17
3 MÉTODOS.....	18
4 RESULTADOS.....	21
4.1 Caracterização da amostra.....	21
4.2 Ocorrência de eventos cardiovasculares relacionados ao tipo de Stent utilizado.....	23
4.3 Ocorrência de eventos relacionados ao vaso previamente tratado.....	23
4.4 Ocorrência de eventos relacionado ao vaso tratado e ao stent utilizado.....	24
5 DISCUSSÃO.....	27
6 CONCLUSÃO.....	29
7 REFERÊNCIAS.....	30

1. Introdução

1.1. Tratamento percutâneo, evolução e desafios

O tratamento intervencionista da doença arterial coronariana (DAC) evoluiu significativamente nas últimas décadas, especialmente na revascularização percutânea, com grande inovação tecnológica (1). Atualmente, a intervenção coronária percutânea (ICP) é uma terapia padrão globalmente adotada, em constante avanço e um dos procedimentos médicos mais realizados (2).

O marco inicial do desenvolvimento deste procedimento ocorreu em 1929 (3), quando o pesquisador realizou um cateterismo cardíaco em si mesmo. Posteriormente, Cournand e Ranges (4) submeteram outros pacientes a essa mesma técnica. Por esse trabalho pioneiro, esses três pesquisadores receberam o Prêmio Nobel de Medicina em 1956, e o cateterismo diagnóstico tornou-se uma ferramenta fundamental para a avaliação hemodinâmica invasiva. Em 1953, Seldinger (5) desenvolveu uma forma segura para acesso vascular percutâneo e, em 1958, Sones (6) realizou a primeira angiografia coronariana seletiva, dando origem ao conceito de angiografia coronariana diagnóstica. Em 1964, Dotter e Judkins (7) realizaram o primeiro caso de angioplastia, utilizando cateteres de diâmetro crescente para expandir o lúmen de uma artéria aterosclerótica do membro inferior.

A angioplastia com balão, realizada por Grüntzig (8), foi o primeiro tratamento percutâneo da DAC. No entanto, essa abordagem resultou na ocorrência de trombose e oclusão aguda por retração elástica vascular (que ocorriam em 5% a 10% dos pacientes), além do desenvolvimento de proliferação neointimal, evoluindo com reestenose tardia. Estudos iniciais da angioplastia com balão revelaram taxas de reestenose de até 50% (9). A lesão à parede do vaso sanguíneo, desencadeia uma resposta inflamatória. Células musculares lisas da camada média da artéria migram para a camada íntima (interna) do vaso e começam a proliferar. As células musculares lisas produzem matriz extracelular, que se acumula na íntima do vaso. A combinação da proliferação celular e da deposição de matriz extracelular leva à formação de um tecido cicatricial que pode obstruir a luz do vaso, causando reestenose.

Em 1987, Sigwart (10) desenvolveu e implantou o primeiro stent coronário convencional (BMS), uma malha metálica autoexpansível, a fim de combater principalmente a retração elástica vascular. Persistiram, contudo, ainda complicações como trombose e reestenose intra-stent.

Visando reduzir a trombose, medicamentos antiplaquetários e anticoagulantes foram testados (11). Com a aplicação de novas drogas específicas, o risco de trombose de stent foi reduzido. Com o uso de stents convencionais, a taxa de reestenose foi reduzida para cerca de 30% (10,12,13). Apesar dessa redução, a reestenose ainda era considerada elevada (14). Dessa forma, a superioridade do stent convencional sobre a angioplastia com balão foi demonstrada (15), apesar da ainda alta taxa de reestenose.

Objetivando reduzir ainda mais as taxas da reestenose, várias abordagens terapêuticas destinadas a reduzir a hiperplasia neointimal foram exploradas. Embora o direcionamento à ativação plaquetária, trombose ou inflamação não tenham conferido nenhum benefício à inibição da proliferação neointimal, medicamentos antiproliferativos, como o sirolimus e o paclitaxel, reduziram substancialmente a hiperplasia íntimal. Em 1999, Sousa implantou o primeiro stent com eluição de sirolimus. Posteriormente, diversos ensaios clínicos demonstraram a superioridade dos stents farmacológicos (DES) na redução da reestenose intra-stent (16-19). Em 2003, o FDA aprovou assim o uso dos stents farmacológicos (DES), primeiramente o CYPHER, e logo após o stent com eluição por paclitaxel, o TAXUS.

Apesar da redução da reestenose, os primeiros DES estavam associados a um risco aumentado de trombose tardia (20,21), o que demandou regimes prolongados de dupla terapia antiplaquetária (22-24). Consequentemente, além dos riscos de eventos cardiovasculares decorrentes da trombose, também havia o risco de complicações hemorrágicas.

A trombose tardia foi atribuída à reendotelização incompleta e à inflamação crônica (25). Um endotélio competente é fundamental para fornecer uma barreira semi-permeável eficiente, capaz de regular o tônus vascular, migração de lipídios e homeostase de fluidos teciduais, bem como a supressão da hiperplasia íntimal, inflamação e formação de trombos. A implantação dos stents perturbava o funcionamento normal do endotélio. A exposição das hastes metálicas dos stents para à circulação resulta em reações de hipersensibilidade, adesão plaquetária, e

inflamação crônica. Além disso, a neoaterosclerose acelerada no segmento do stent, causada por junções celulares endoteliais mal formadas e a função de barreira prejudicada, permite que as lipoproteínas entrem no espaço subendotelial. Para agravar isso, a eluição de citostáticos ou citotóxicos não seletivos reduzia drasticamente a qualidade da cicatrização dos vasos e da regeneração do endotélio. Para superar essas limitações, foram desenvolvidos DES de segunda geração com plataformas mais finas, novos fármacos e polímeros mais biocompatíveis (26-33). Plataformas melhoradas, feitas de cobalto-cromo (CoCr) ou platina-cromo (PtCr), com espessura reduzida, foram usados para melhorar a força radial e a visibilidade, enquanto derivados mais recentes do sirolimus, como biolimus, everolimus e zotarolimus, foram usados para melhorar a lipofilicidade e aumentar a captação celular. Os stents farmacológicos de segunda geração mostraram superioridade aos DES de primeira geração, não apenas com menores taxas de reestenose, mas também com taxas mais baixas de trombose tardia.

Na continuidade da evolução dos stents, polímeros biodegradáveis foram desenvolvidos. Esses novos DES, chamados de terceira geração, mostraram resultados semelhantes de segurança e eficácia em comparação aos de segunda geração (34-36).

Posteriormente, surgiram os stents com a malha bioabsorvível, como o Absorb GT1, que se dissolvem após um período definido. Acreditava-se que esses stents poderiam restaurar a função vascular natural, visto que a dissolução completa do stent permitiria que a artéria recuperasse sua função natural, incluindo a vasomoção (capacidade de dilatar e contrair) e a resposta a estímulos fisiológicos, eliminando o risco de trombose tardia e inflamação crônica e possibilitando novas intervenções no futuro. Estudos iniciais indicaram resultados promissores (36-38), mas estudos de longo prazo revelaram um risco aumentado de trombose (39-40), levando à sua retirada do mercado.

Conjuntamente com a evolução tecnológica no desenvolvimento de stents, a cardiologia intervencionista também avançou muito em outros campos, como na obtenção de imagens coronarianas (41), testes funcionais invasivos (42), dispositivos auxiliares para melhor implantação de stents, como a aterectomia rotacional com rotablator (43) e shockwave (44), permitindo melhor indicação, implante com verificação do posicionamento dos stents e melhor entendimento da doença

coronariana bem como das complicações desses dispositivos, tudo isso trazendo melhores resultados ao procedimento.

O avanço do tratamento da doença coronariana de maneira percutânea continua, e novos stents com composições e estruturas mais sofisticadas, novos polímeros e medicações antiproliferativas mais seletivas podem melhorar ainda mais os resultados obtidos com esses dispositivos.

1.2. Ótica clínica

Com a evolução dos stents e da ICP, abordagens de casos complexos tornaram-se possíveis, com estudos avaliando o uso de stents em cenários crônicos e agudos (45-47). Atualmente as principais diretrizes recomendam a ICP com DES como primeira escolha em diversas situações (48,49).

No entanto, a avaliação dos resultados clínicos se tornou mais complexa devido às constantes mudanças tecnológicas e ao aumento do perfil de risco dos pacientes. Embora os DES reduzam a reestenose, a superioridade em termos de infarto do miocárdio (IM) e mortalidade é menos clara (47).

Estudos iniciais com DES, como RAVEL (50) e SIRIUS (51), não mostraram diferenças significativas em IM ou mortalidade em comparação com BMS. Alguns estudos sugeriram um possível benefício dos DES nesses desfechos, mas a questão permanece controversa (52-54).

A comparação entre ICP e tratamento clínico otimizado (TCO) em pacientes com DAC crônica também é complexa (55). O estudo MASS II comparou TCO, ICP e cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) em pacientes com DAC multiarterial estável. Os resultados mostraram que os procedimentos invasivos (ICP e CRM) foram superiores ao TCO no controle dos sintomas e na necessidade de novas revascularizações, mas não houve diferença na mortalidade em 7 anos. Aqui, os desfechos de morte e infarto não fatal não foram correlacionados com as complicações dos procedimentos propriamente ditos (56-58).

O estudo BARI 2D (59) avaliou pacientes diabéticos com DAC multiarterial. Os resultados mostraram que a revascularização (cirurgia ou ICP) não foi superior ao TCO em relação à mortalidade ou infarto do miocárdio. Novamente, os desfechos dos pacientes submetidos à intervenção não foram necessariamente correlacionados à intervenção.

O estudo COURAGE (60) comparou o TCO com o TCO mais ICP em pacientes com DAC estável. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à mortalidade ou infarto do miocárdio durante 4,6 anos de seguimento. O grupo que recebeu stents teve menor necessidade de revascularização e melhor controle da angina. Os desfechos primários (morte e infarto não fatal) não foram também correlacionados à lesão-alvo das ICPs.

O estudo FAME 2 (61) avaliou o uso da reserva fracionada de fluxo (FFR) para guiar a ICP. Pacientes com lesões coronarianas e FFR positivo (indicando isquemia) se beneficiaram da ICP em relação ao TCO, com redução de eventos cardíacos adversos (angina e necessidade de nova revascularização), mas não em morte ou infarto. Os desfechos escolhidos também não permitiram determinar se as complicações estavam relacionadas ao procedimento ou à progressão da doença.

O estudo ISCHEMIA (62) avaliou a revascularização versus TCO em pacientes com DAC estável e isquemia moderada a grave, complementando estudos como MASS II, BARI 2D, COURAGE e FAME 2 (56 - 61). Não houve diferença significativa na mortalidade entre a estratégia invasiva (ICP ou CRM) e o TCO.

Vale então ressaltar, os principais estudos avaliam os resultados da ICP por meio de eventos clínicos, muitas vezes combinados. Essa forma de abordagem apresenta limitações inerentes.

Estudos que avaliam especificamente o impacto do procedimento na lesão tratada são escassos. A inclusão de pacientes com diferentes condições e comorbidades impõe fragilidade aos resultados. Estudos que investigam a evolução da lesão tratada enfrentam barreiras metodológicas e éticas, como a indisponibilidade de angiogramas seriados. Podemos assim, estar avaliando a progressão da DAC em si e não o impacto do procedimento pois, morte, infarto, AVC ou novas intervenções podem não estar relacionados ao procedimento/stent e sim à própria evolução da doença. Esse fato pode estar dificultando a demonstração dos reais resultados da ICP, principalmente naqueles com DAC crônica.

2. Objetivos

O objetivo deste estudo é avaliar, em longo prazo, a associação entre o local da artéria coronária tratada por intervenção percutânea com stent - lesão-alvo (convencional ou farmacológico) e a ocorrência de eventos cardiovasculares.

3. Métodos

Este estudo foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração (nº 946/95/96), pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (CAPPesq, nº 264/94) e pelo Conselho de Ética em Pesquisa (CAAE: 88738618.6.000.0068).

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva com dados extraídos do banco de dados da Unidade de Pesquisa Clínica MASS (Medicina, Angioplastia ou Cirurgia), que inclui pacientes ambulatoriais do Instituto do Coração da Universidade de São Paulo, Brasil. Entre 1997 e 2018, foram selecionados pacientes com doença arterial coronariana (DAC) referenciados para a unidade, incluídos em protocolos de pesquisa do MASS e submetidos à angioplastia com stent convencional ou farmacológico, com acompanhamento ambulatorial de longo prazo.

Os critérios de inclusão foram: DAC, função ventricular esquerda preservada e indicação formal para intervenção coronária percutânea (ICP). Foram excluídos pacientes com: síndrome coronariana aguda; indicação de revascularização miocárdica urgente; disfunção ventricular esquerda grave; contraindicação a qualquer componente do tratamento clínico; doença valvar anatomicamente significativa; doença renal crônica (creatinina \geq 2,0 mg/dL); doença reumatológica ativa; sepse; embolia pulmonar ou trombose venosa profunda nos últimos 6 meses; e neoplasia maligna em tratamento.

Todos os pacientes forneceram consentimento informado, conforme o protocolo da Unidade de Pesquisa MASS, e foram tratados em conformidade com a Declaração de Helsinki. Os pacientes incluídos tiveram suas angiografias avaliadas de forma visual. Eram consideradas lesões anatomicamente importantes aquelas com obstrução luminal \geq 70% em vasos epicárdicos.

Cada paciente foi avaliado pela equipe médica da Unidade de Pesquisa Clínica MASS. Todos receberam medicamentos de acordo com as diretrizes vigentes. A escolha do stent dependeu do protocolo de pesquisa e, na ausência de especificação prévia, da escolha do hemodinamicista e da disponibilidade do

serviço. Foram utilizados stents convencionais e farmacológicos de primeira, segunda e terceira gerações. Stents com estrutura reabsorvível não foram utilizados.

Após o procedimento índice, os pacientes foram acompanhados em consultas ambulatoriais periódicas, conforme os protocolos de pesquisa, com retornos trimestrais e, posteriormente, semestrais.

Cálculos de análise ajustada foram realizados para eliminar potenciais fatores de confusão, como idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), hipertensão, tabagismo, taxa de filtração glomerular, LDL, HDL, triglicerídeos, glicemia de jejum, hemoglobina glicada, função ventricular esquerda (FE) e angina limitante. Os Scores SYNTAX (SS) I e II foram utilizados para avaliação mais precisa da carga aterosclerótica e variáveis clínicas associadas (63,64).

Os pacientes foram categorizados inicialmente em dois grupos: os que apresentaram desfechos ao longo do seguimento e os que não apresentaram desfechos. Os desfechos considerados foram: infarto do miocárdio (IM) fatal e não fatal, angina instável (AI), revascularização adicional (percutânea ou cirúrgica) ou reestenose observada por angiograma. Para definição de reestenose, optou-se por considerar obstruções $\geq 70\%$ em vista de sua maior relevância clínica, seguindo estudos como MASS-II, COURAGE e BARI 2D (56, 60, 59)

Na avaliação dos desfechos, foi realizada uma análise personalizada com base na localização específica no vaso tratado (lesão-alvo) e no tipo de stent utilizado (convencional ou farmacológico). A avaliação angiográfica de todos os eventos permitiu a precisa associação do evento com o local da implantação prévia de stent. Para a definição do evento com a lesão tratada, considerou-se que este deveria ocorrer no local do stent e até 5 milímetros das bordas proximal e distal, conforme Kastrati (65). Casos com dados faltantes foram excluídos apenas das análises específicas para as quais os dados eram necessários. Para a construção das curvas de sobrevida global, foram considerados os óbitos ocorridos.

As variáveis quantitativas foram apresentadas como médias, medianas, desvios-padrão e percentis 25 e 75. Para as variáveis qualitativas, foram calculadas as frequências absoluta e relativa. A associação entre variáveis qualitativas foi avaliada pelo teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher, quando apropriado. A normalidade dos dados quantitativos foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para comparar uma variável quantitativa entre dois grupos,

utilizou-se o teste de Mann-Whitney. O nível de significância adotado foi de 5%. As análises foram realizadas no SPSS versão 25. Os resultados foram apresentados em tabelas e gráficos, com a descrição das principais medidas de associação e seus respectivos intervalos de confiança.

4. Resultados

De um total de 1729 pacientes avaliados, 562 foram incluídos na análise. 232 (41,3%) apresentaram algum dos eventos considerados: infarto do miocárdio (IM) fatal e não fatal, angina instável (AI), revascularização adicional (percutânea ou cirúrgica) ou reestenose observada por angiograma.

4.1 Características da amostra

A amostra estudada foi composta por pacientes com idade média de 59,8 anos (DP=8,8), a maioria do sexo masculino (66,0%). O índice de massa corpórea (IMC) médio foi de 27,8 kg/m², faixa esta considerada de sobrepeso. Dos pacientes incluídos, 43,9% já haviam apresentado quadro de IAM prévio ao início do acompanhamento, 83,8% eram hipertensos, 52,1% eram diabéticos e 49,8% nunca tinham fumado, sendo que apenas 1,1% apresentavam diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) estava presente em 3,0% conforme a Tabela 1.

Tabela 1. Características basais dos participantes do estudo

Características	Eventos		Total	Valor de P
	Não	Sim		
	n = 330	n = 232	n = 562	
Perfil Demográfico				
Masculino (%)	216 (65,4)	155 (66,8)	371 (66)	0,738†
Idade média anos (DP)	61,2 (8,2)	57,9 (9,2)	59,8 (8,8)	<0,001‡
IMC (kg/m ²) (DP)	27,83 (4,33)	27,83 (4,43)	27,83 (4,37)	0,885‡
Histórico Médico				
Infarto Prévio (%)	131 (39,6)	116 (50)	247 (43,9)	0,015†
Hipertensão (%)	272 (82,4)	199 (85,7)	471 (83,8)	0,288†
Diabetes tipo 2 (%)	170 (51,5)	123 (53)	293 (52,1)	0,726†
Tabagismo (%)	159 (48)	123 (53)	282 (50,1)	0,428†
DPOC (%)	4 (1,2)	2 (0,86)	6 (1,06)	0,999‡
DAOP (%)	7 (2,1)	10 (4,3)	17 (3,0)	0,136†

Angina				
CCS I (%)	51 (15,4)	16 (6,8)	67 (11,9)	
CCS II (%)	146 (44,2)	101 (43,5)	247 (43,9)	
CCS III (%)	90 (27,2)	85 (36,6)	175 (31,1)	
CCS IV (%)	43 (13)	30 (12,9)	73 (12,9)	
Isquemia positiva** (%)	122 (43,8)	70 (25,2)	192 (34,2)	0,298†
Fração de Ejeção ventricular média %, (DP)	62,7 (8,8)	60,2 (9,9)	61,6 (9,3)	0,005‡
Dados Laboratoriais				
Colesterol Total (DP)	195,5 (54,8)	203,8 (55,8)	198,9 (55,3)	0,069‡
HDL (DP)	39,4 (10,9)	37,5 (8,8)	38,6 (10,1)	0,099‡
LDL, médio (DP), mg/dL	120,1 (42,3)	126,9 (46,2)	122,9 (44,0)	0,14‡
Triglicérides (DP)	176,9 (119,4)	197,4 (121,4)	185,4 (120,56)	0,038‡
Hb1Ac % (DP)	6,8 (1,7)	7,0 (1,9)	6,9 (1,8)	0,276‡
Creatinina mg/dL (DP)	1,1 (0,3)	1,0 (0,3)	1,0 (0,3)	0,294‡
Achados angiográficos				
Uniarterial No.(%)	2 (0,6)	2 (0,8)	4 (0,7)	
Biarterial, No. (%)	144 (43,6)	93 (40)	237 (42,1)	
Triarterial No. (%)	184 (55,7)	137 (59)	321 (57,1)	
TCE (%)	13 (3,9)	7 (3,01)	20 (3,55)	0,561†
DA (%)	303 (91,8)	216 (93,1)	519 (92,3)	0,573†
Syntax I *** (DP)	16,84 (7,19)	16,77 (6,51)	16,81 (6,93)	0,971‡
Syntax II *** (DP)	28,64 (7,92)	27,47 (8,49)	28,18 (8,16)	0,1‡
Syntax Residual *** (DP)	7,50 (6,49)	7,67 (6,42)	7,57 (6,46)	0,745‡
Números de Stents (DP)	2,1 (1,1)	2,0 (1,1)	2,1 (1,1)	0,238‡
Stent Farmacológico (%)	127 (38,4)	57 (24,5)	184 (32,7)	
Stent Convencional (%)	203 (61,5)	175 (75,4)	378 (67,2)	

Legenda: † Teste de qui-quadrado de Pearson's; ‡ Teste de Mann-Whitney; ** 278 pacientes; *** 426 casos; CCS: Canadian Cardiovascular Society; DA: Descendente Anterior; DAOP: doença arterial obstrutiva periférica; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; DP: desvio padrão; Hb1Ac: hemoglobina glicada; HDL: lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corpórea; LDL: lipoproteína de baixa densidade; TCE: Tronco de Coronária Esquerda.

Todos os pacientes apresentavam algum grau de angina, segundo a Canadian Cardiovascular Society (CCS), sendo que 75,0% apresentavam CCS II ou III. Dados de Isquemia miocárdica, disponíveis para 278 pacientes, demonstram

positividade em 69,1%. A fração de ejeção ventricular esquerda média foi de 61,6% (DP=9,3), sendo considerada dentro do intervalo da normalidade.

Ainda na Tabela 1, temos as características laboratoriais. O colesterol total médio foi de 198,9 mg/dL (DP = 55,3), o LDL médio foi de 122,9 mg/dL (DP = 44,0) e a hemoglobina glicada média foi de 6,9%. A função renal, avaliada pela creatinina sérica, apresentou média de 1,0 mg/dL.

Considerando a importância do conhecimento da anatomia coronariana para este estudo, as características do acometimento arterial foram analisadas. A maioria dos pacientes apresentava doença coronariana bi ou triarterial (42,0% e 57,0%, respectivamente), com 92,0% de acometimento da artéria descendente anterior (DA). Dada a complexidade anatômica da doença coronariana e a variabilidade interindividual, o que pode influenciar o resultado da angioplastia e gerar vieses na análise dos eventos, optou-se por calcular o escore de Syntax (SS) para cada paciente, conforme apresentado na Tabela 1. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as distribuições dos diferentes escores de Syntax (Syntax I, Syntax II e Syntax Residual) e a ocorrência de eventos (p de interação = 0,9, 0,1 e 0,7, respectivamente).

4.2 Ocorrência de eventos cardiovasculares relacionados ao tipo de Stent utilizado

Pacientes com stent convencional apresentaram maior frequência de eventos cardiovasculares do que aqueles com stent farmacológico (46,3% vs. 31,0%, $p=0,001$) (Tabela 2).

Tabela 2. Ocorrência de evento segundo tipo de stent utilizado.

Características	Evento		Total	P ¹
	NÃO	SIM		
	n = 330(%)	n = 232(%)	n = 562	
Tipo de Stent				0,001

Legenda: ¹ Teste qui-quadrado de Pearson.

4.3 Ocorrência de eventos relacionado ao vaso previamente tratado

Dos 232 eventos cardiovasculares observados, 55,8% foram relacionados ao vaso tratado inicialmente (Gráfico 1 e Tabela 3). A maioria dos eventos (77,2%) foi composta por IAM/AI, enquanto a revascularização adicional (ATC/CRM) representou 22,8% dos eventos. Houve perda de 6 pacientes que faleceram por IAM, mas não foi possível determinar se o evento estava relacionado ao vaso tratado.

Gráfico 1. Eventos segundo o vaso tratado

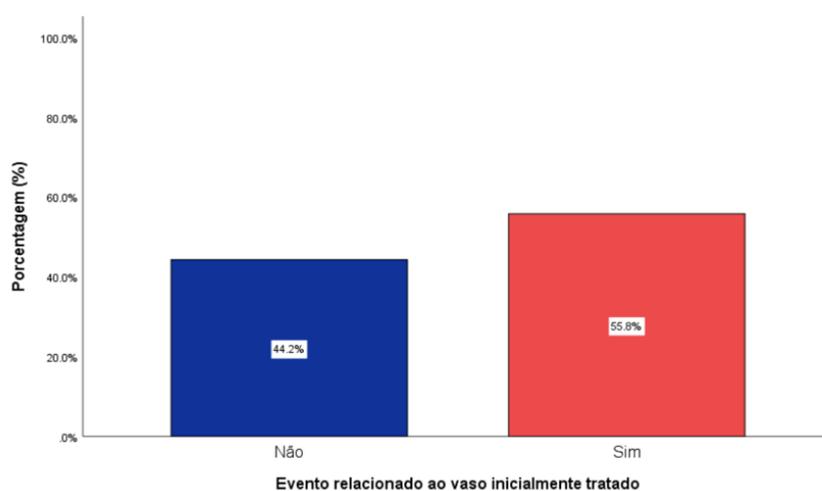


Tabela 3. Eventos relacionados à lesão-lavo e tipos de eventos.

Características		Total
		n = 232 (%)
Eventos relacionado à lesão alvo		126 (55,8)*
Tipo de evento	IAM/AI	179 (77,2)
	Revascularização adicional ATC/CRM	53 (22,8)

Legenda: *6 pacientes sem dados. AI: angina instável; ATC: angioplastia transluminal coronariana; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; IAM: infarto agudo do miocárdio.

4.4 Ocorrência de eventos relacionado ao vaso tratado e ao stent utilizado

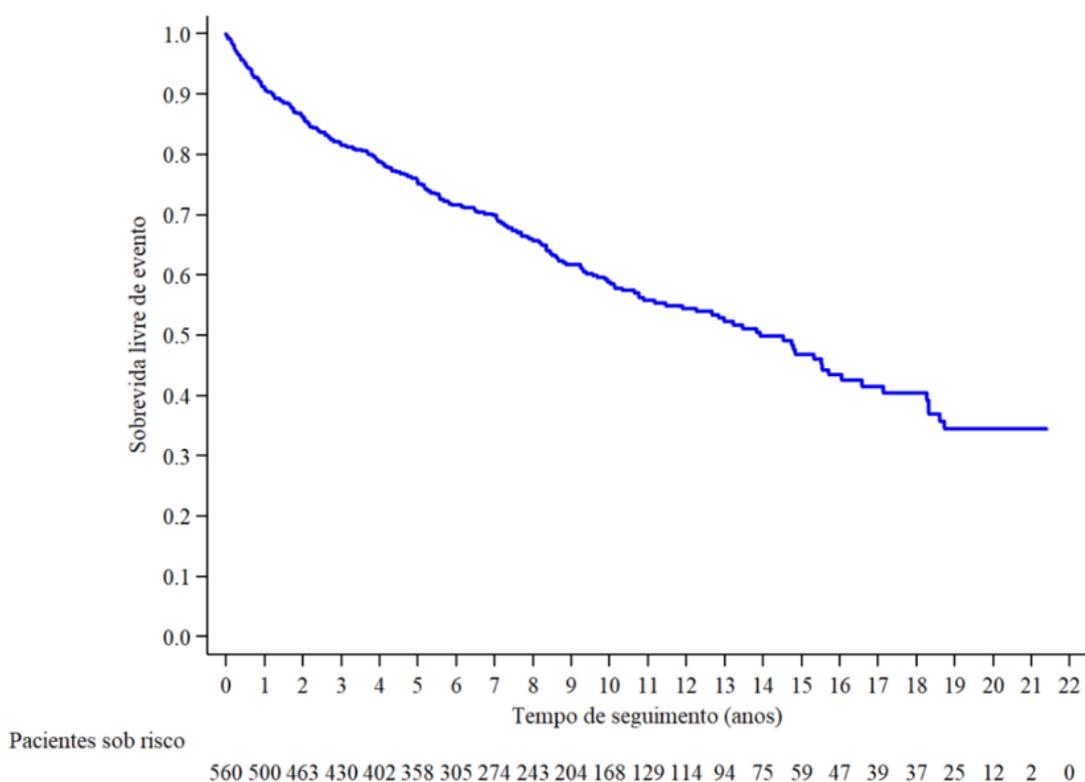
Dos pacientes que utilizaram stent convencional, 54,1% tiveram eventos relacionados ao vaso tratado, enquanto 61,1% dos pacientes com stent farmacológico apresentaram eventos relacionados ao vaso tratado. No entanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,363$) (Tabela 4).

Tabela 4. Evento relacionado à lesão-alvo segundo tipo de stent

Características	Evento relacionado à lesão-alvo		Total	Valor de P^1
	NÃO	SIM		
	n = 100 (%)	n = 126(%)	n = 226**	
<i>Stent</i>				0,363
Convencional	79 (45,9)	93 (54,1)	172	
Farmacológico	21 (38,9)	33 (61,1)	54	

Legenda: ¹ Teste de qui-quadrado de Pearson; ** Informação faltante para 6 pacientes

A Tabela 5, Gráfico 2 e o Gráfico 3 apresentam o tempo até o evento e a probabilidade de sobrevida livre de eventos, de forma geral e estratificada por tipo de stent. Em 10 anos de acompanhamento, a sobrevida livre de eventos foi de 58,7% na amostra total, sendo 55,6% para o grupo de stent convencional e 65,5% para o grupo de stent farmacológico. A análise das curvas de sobrevida livre de eventos não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre o uso de stent convencional e stent farmacológico ($p = 0,172$).

Gráfico 2. Sobrevida livre de evento**Tabela 5.** Sobrevida livre de eventos geral e por tipo de stent.

	Eventos	Média (DP) (anos)	Mediana (anos)	Probabilidade de sobrevida em 1 ano	Probabilidade de sobrevida em 2 anos	Probabilidade de sobrevida em 5 anos	Probabilidade de sobrevida em 10 anos	Valor de P ¹
Sobrevida livre de evento								
<i>Geral</i>	232 (41,3%)	12,7 (0,4)	13,9	90,5%	85,9%	75,3%	58,7%	
Tipo de Stent								0,172
<i>Convencional</i>	175 (46,3%)	12,4 (0,5)	12,8	90,2%	85,4%	74,7%	55,6%	
<i>Farmacológico</i>	57 (31,0%)	11,2 (0,5)	15,3	91,1%	87,0%	76,7%	65,5%	

Legenda: ¹Teste de Log-rank.

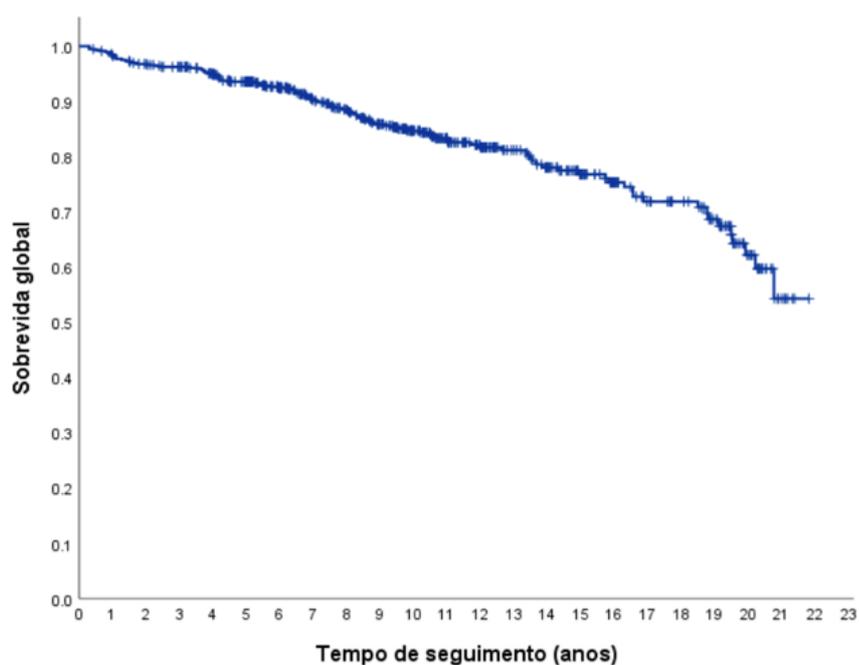
Adicionalmente, foi calculada a sobrevida global (desde a randomização até a data de óbito ou última informação). Os resultados são apresentados na Tabela 6 e Gráfico 3. Na análise de sobrevida global concluímos, de forma geral, que os pacientes têm uma sobrevida em 10 anos de 84,7%. Numero esse esperado para pacientes com doença coronariana estável com fração de ejeção preservada.

Tabela 6. Estimativa de sobrevida global

	Óbitos	Média (DP) (anos)	Probabilidade de de sobrevida em 1 ano	Probabilidade de de sobrevida em 2 anos	Probabilidade de de sobrevida em 5 anos	Probabilidade de de sobrevida em 10 anos
Sobrevida Global						
Geral	102 (18,1 %)	18,0 (0,3)	98,2%	96,8%	93,5%	84,7%

Legenda: ¹ Teste de Log-rank. * 6 casos com infarto porém sem dados angiográficos para correlação.

Gráfico 3. Sobrevida global



Considerando somente os pacientes que tiveram evento e compararmos as curvas de sobrevida segundo o tipo de stent, observamos que pacientes usando stent simples tiveram uma maior sobrevida que aqueles que usaram o stent farmacológico ($p=0,008$).

5. Discussão

A doença arterial coronariana, com toda sua complexidade evolutiva e os desafios na definição de estratégias que possam alterar o prognóstico, especialmente em pacientes com doença crônica, ainda mais considerando estudos recentes como o ISCHEMIA TRIAL (62), onde a intervenção coronariana precoce não demonstrou redução na morte ou eventos cardiovasculares, torna-se de suma importância correlacionar corretamente os eventos com as estratégias de tratamento invasivo.

Em uma análise mais detalhada dos eventos em pacientes submetidos à angioplastia coronariana, observa-se que 44,2% dos eventos certamente não estão correlacionados com o procedimento percutâneo ao qual o paciente foi submetido.

Por outro lado, se considerarmos os 55,8% dos eventos que mostraram correlação local com o procedimento primário, ainda não é possível afirmar que todos eles possam estar diretamente relacionados ao próprio procedimento. Isso se deve à possibilidade de progressão da doença coronariana, mesmo nesses territórios, principalmente quando se avaliam desfechos em longo prazo, apesar das modificações locais geradas pela presença do stent, incluindo mecanismos inflamatórios crônicos (66, 67, 68).

Essa descoberta é significativa, pois indica que uma proporção considerável dos eventos coronarianos considerados em estudos de tratamento percutâneo não está diretamente relacionada à aplicação de stents, mas sim podem estar associados à progressão da doença.

Ao analisar os eventos relacionados ao tipo de stent, observou-se menor taxa no grupo farmacológico. Entretanto, essa diferença não se manteve ao examinar especificamente o evento ocorrido na lesão-alvo tratada, onde não foi encontrada diferença estatística.

O tipo de stent não demonstrou superioridade quando analisado neste artigo sob a perspectiva da lesão-alvo. Isso reforça a dificuldade em definir desfechos para estratégias invasivas, mesmo quando se considera apenas o tipo de stent utilizado. Dessa forma, seus benefícios permanecem como um tópico de pesquisa. Resultados semelhantes foram encontrados no estudo NORSTENT (47), embora nesse estudo, os stents farmacológicos tenham demonstrado menor taxa de revascularização.

Um aspecto importante a ser considerado é que a maioria dos estudos avalia a taxa de sucesso dos stents, atribuindo eventos coronarianos independentemente da lesão-alvo ou mesmo do vaso coronário tratado (69). Essa prática pode superestimar a incidência de eventos, levando a uma subestimação da real efetividade das próteses. Em outras palavras, ao incluir eventos que não estão relacionados à artéria tratada, a avaliação do desempenho do stent pode parecer menos favorável do que realmente é.

6. Conclusão

Os achados deste estudo sugerem a necessidade de reavaliar os critérios utilizados para medir a efetividade dos stents. Uma abordagem mais precisa deve distinguir claramente entre eventos relacionados e não relacionados à lesão tratada.

Nossa análise de coorte demonstrou que, quando os eventos foram avaliados sem considerar sua localização, os pacientes inicialmente tratados com stents convencionais apresentaram maiores taxas de eventos. No entanto, quando analisados em relação ao vaso tratado, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada entre os tipos de stent.

Essas descobertas têm implicações importantes para a prática clínica e pesquisa. Avaliar com precisão a eficácia do stent é crucial para tomar decisões de tratamento e otimizar o cuidado do paciente. Estudos futuros devem adotar uma abordagem mais direcionada para a análise de eventos, concentrando-se em eventos diretamente atribuíveis à lesão-alvo para fornecer uma compreensão mais clara dos verdadeiros benefícios de diferentes tecnologias de stent e orientar o desenvolvimento de intervenções mais eficazes para a doença arterial coronariana.

7. Referências

1. Byrne, r. A.; Serruys, p. W.; Baumbach, A. et al. Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary, [s. l.], v. 36, n. 38, p. 2608-2620, 12 jun. 2015. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv203.
2. Roger V, Go A, Lloyd-Jones D, et al. For the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:e2–220.
3. Forssmann W. Die Sondierung des rechten herzens. *Klin Wochenschr*. 1929;2085–2087.
4. Cournand A, Ranges H. Catheterization of the right auricle in man. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1941;46:62.
5. Seldinger S. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta Radiol*. 1953;39:368–376.
6. Sones F. Cine-cardio-angiography. *Pediatr Clin North Am*. 1958;5:945–979.
7. Dotter C, Judkins M. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technic and a preliminary report of its application. *Circulation*. 1964;30:654–670.
8. Gruntzig, A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978, 311, 1093.
9. Kent KM, Bentivoglio LG, Block PC, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: report from the Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol*. 1982 Jul;50(1):270-8. PMID: 7082489.
10. Sigwart, U., Puel, J., Mirkovitch, V., Joffre, F., & Kappenberger, L. (1987). Intravascular Stents to Prevent Occlusion and Re-Stenosis after Transluminal Angioplasty. *New England Journal of Medicine*, 316(12), 701–706. doi:10.1056/nejm198703193161201.
11. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 1996;334(17):1084-1089. doi:10.1056/NEJM199604253341702
12. Serruys, p. W.; Jaegere, p. De; Kiemeneij, f. et al. A Comparison of Balloon-Expandable-Stent Implantation with Balloon Angioplasty in Patients with Coronary Artery Disease., [s. l.], v. 331, n. 8, p. 489-495, 25 ago. 1994. DOI: 10.1056/NEJM199408253310801.

13. Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Griffin J, Leon MB. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1996 Sep 15;94(6):1247-54. doi: 10.1161/01.cir.94.6.1247. PMID: 8822976.
14. Pache, j.; Kastrati, a.; Mehilli, j. et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial., [s. l.], v. 41, n. 8, p. 1283-1288, abr. 2003. DOI: 10.1016/s0735-1097(03)00119-0.
15. Fischman, D.L.; Leon, M.B.; Baim, D.S.; Schatz, R.A.; Savage, M.P.; Penn, I.; Detre, K.; Veltri, L.; Ricci, D.; Nobuyoshi, M.; et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent restenosis study investigators. *N. Engl. J. Med.* 1994, 331, 496–501.
16. Moses, J.W.; Leon, M.B.; Popma, J.J.; Fitzgerald, P.J.; Holmes, D.R.; O’Shaughnessy, C.; Caputo, R.P.; Kereiakes, D.J.; Williams, D.O.; Teirstein, P.S.; et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N. Engl. J. Med.* 2003, 349, 1315–1323.
17. Weisz, G.; Leon, M.B.; Holmes, D.R., Jr.; Kereiakes, D.J.; Clark, M.R.; Cohen, B.M.; Ellis, S.G.; Coleman, P.; Hill, C.; Shi, C.; et al. Two-year outcomes after sirolimus-eluting stent implantation: Results from the sirolimus-eluting stent in de novo native coronary lesions (sirius) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006, 47, 1350–1355.
18. Weisz, G.; Leon, M.B.; Holmes, D.R., Jr.; Kereiakes, D.J.; Popma, J.J.; Teirstein, P.S.; Cohen, S.A.; Wang, H.; Cutlip, D.E.; Moses, J.W. Five-year follow-up after sirolimus-eluting stent implantation results of the sirius (sirolimus-eluting stent in de-novo native coronary lesions) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* , 53, 1488–1497.
19. Stone, G.W.; Ellis, S.G.; Cox, D.A.; Hermiller, J.; O’Shaughnessy, C.; Mann, J.T.; Turco, M.; Caputo, R.; Bergin, P.; Greenberg, J.; et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2004, 350, 221–231.
20. Pfisterer, m.; Brunner-la Roche, n.; Kadner, A.; et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. , v. 48, n. 12, p. 2584-2591, 2006.
21. Dawson, p. J.; Everett, b. M.; Maheshwari, a.; et al. Drug-eluting stents versus bare-metal stents in saphenous vein graft lesions (VIRTUS): a randomised controlled trial , v. 373, n. 9674, p. 1482-1490, 2009
22. Otsuka, F.; Finn, A.V.; Yazdani, S.K.; Nakano, M.; Kolodgie, F.D.; Virmani, R. The importance of the endothelium in atherothrombosis and coronary stenting. *Nat. Rev. Cardiol.* , 9, 439–453.

23. Tomey, M.; Mehran, R. Dual antiplatelet therapy dilemmas: Duration and choice of antiplatelets in acute coronary syndromes. *Curr. Cardiol. Rep.* 2013, 15, 405.
24. Levine, G.N.; Bates, E.R.; Bittl, J.A.; Brindis, R.G.; et al. 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, 1082–1115, 2016.
25. Otsuka, F.; Byrne, R.A.; Yahagi, K.; Mori, H.; Ladich, E.; Fowler, D.R.; Kutys, R.; Xhepa, E.; Kastrati, A.; Virmani, R.; et al. Neointimal hyperplasia: Overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment. *Eur. Heart J.* 2015, 36, 2147–2159.
26. Palmerini T, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, et al. Long-Term Safety of Drug-Eluting and Bare-Metal Stents: Evidence From a Comprehensive Network Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(23):2496-2507. doi:10.1016/j.jacc.2015.04.017
27. Toyota, T.; Shiomi, H.; Morimoto, T.; Kimura, T. Meta-analysis of long-term clinical outcomes of everolimus-eluting stents. *Am. J. Cardiol.* 2015, 116, 187–194.
28. Bona, K.H.; Mannsverk, J.; Wiseth, R.; Aaberge, L.; Myreng, Y.; Nygard, O.; Nilsen, D.W.; Klow, N.E.; Uchto, M.; Trovik, T.; et al. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2016, 375, 1242–1252.
29. Jensen, L.O.; Thayssen, P.; Christiansen, E.H.; Maeng, M.; Ravkilde, J. et al. Safety and efficacy of everolimus-versus sirolimus-eluting stents: 5-year results from SORT OUT IV. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016, 67, 751–762.
30. Piccolo, R.; Stefanini, G.G.; Franzone, A.; Spitzer, E.; Blochlinger, S.; Heg, D.; Juni, P.; Windecker, S. Safety and efficacy of resolute zotarolimus-eluting stents compared with everolimus-eluting stents: A meta-analysis. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2015, 8, e002223.
31. Stone, G. W., et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease, 375(23), 2223-2235, 2016.
32. Vranckx, P., et al. Drug-eluting stents with and without durable polymer coating for treatment of coronary artery disease in patients at high bleeding risk: a randomised clinical trial. 384(9943), 655-662, 2014.
33. Kedhi, E., et al. Second-generation everolimus-eluting and zotarolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: a randomised non-inferiority trial. 383(9932), 1949-1958, 2014.

34. Windecker, S., Serruys, P. W., Wandel, S., Buszman, P. E., Trznadel, S., Linke, A., Jüni, P. Biodegradable-polymer sirolimus-eluting stents versus durable-polymer everolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (BIOSCIENCE): a randomised, double-blind, non-inferiority trial. (9943), 655-662, 2014.
35. Urban, P., Meredith, I. T., Abizaid, A., Cutlip, D. E., Windecker, S., Silber, S., Stone, G. W. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk.(9943), 644-654, 2014.
36. Ormiston, J.A.; Serruys, P.W.; Regar, E.; Dudek, D.; Thuesen, L.; Webster, M.W.; Onuma, Y.; Garcia-Garcia, H.M.; McGreevy, R.; Veldhof, S. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): A prospective open-label trial. *Lancet* 2008, 371, 899–907.
37. Dudek, D.; Onuma, Y.; Ormiston, J.A.; Thuesen, L.; Miquel-Hebert, K.; Serruys, P.W. Four-year clinical follow-up of the absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold in patients with de novo coronary artery disease: The absorb trial. *EuroIntervention* 2012, 7, 1060–1061.
38. Ellis, S.G.; Kereiakes, D.J.; Metzger, D.C.; Caputo, R.P.; Rizik, D.G.; Teirstein, P.S.; Litt, M.R.; Kini, A.; Kabour, A.; Marx, S.O.; et al. Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds for coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2015, 373, 1905–1915.
39. Serruys, P.W.; Chevalier, B.; Sotomi, Y.; Cequier, A.; Carrie, D.; Piek, J.J.; Van Boven, A.J.; Dominici, M.; Dudek, D.; McClean, D.; et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): A 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet* 2016, 388, 2479–2491.
40. Toyota, T.; Morimoto, T.; Shiomi, H.; Yoshikawa, Y.; Yaku, H.; Yamashita, Y.; Kimura, T. Very late scaffold thrombosis of bioresorbable vascular scaffold: Systematic review and a meta-analysis. *JACC Cardiovasc. Interv.* , 10, 27–37.
41. Mintz, G. S.; Maehara, A.; Dudek, D.; et al. Optical Coherence Tomography: A Clinical Update., v. 7, n. 11, p. 1113-1129, 2014.
42. Kolli, S.; Seto, A. H.; Stone, G. W. Physiological Assessment of Coronary Stenoses: JACC State-of-the-Art Review. v. 14, n. 1, p. 26-39, 2021.
43. Parikh, K.; Chandra, P.; Choksi, N.; et al. Rotational atherectomy for the treatment of calcified coronary lesions: a meta-analysis., v. 6, n. 11, p. 1120-1129, 2013.

44. Tommasino, A.; Latib, A.; Burzotta, F.; et al. Coronary Intravascular Lithotripsy: From Bench to Bedside., v. 14, n. 1, p. 1-12, 2021.
45. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis [published correction appears in Lancet. 2009 Aug 1;374(9687):378]. Lancet. 2009;373(9667):911-918. doi:10.1016/S0140-6736(09)60319-6
46. Spaulding, C; Teiger E; Commeau P, Varenne O, Bramucci E et al. Four-Year Follow-Up of TYPHOON (Trial to Assess the Use of the CYPHer Sirolimus-Eluting Coronary Stent in Acute Myocardial Infarction Treated With Balloon Angioplasty). Jacc: Cardiovascular Interventions, [s.l.], v. 4, n. 1, p. 14-23, jan. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2010.10.007>.
47. Bønaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. N Engl J Med. 2016;375(13):1242-1252. doi:10.1056/NEJMoa1607991
48. Neumann, Franz-josef; Sousa – UVA et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal, [s.l.], v. 40, n. 2, p. 87-165, 25 ago. 2018. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
49. American College of Cardiology. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines, v. 78, n. 16, p. e187-e337, 2021.
50. Morice, M. C., Serruys, P. W., Sousa, J. E., Fajadet, J., Ban Hayashi, E., Perin, M. Colombo, A. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. (9337), 907-914, 2002.
51. Moses, J. W., Leon, M. B., Popma, J. J., Fitzgerald, P. J., Holmes, D. R., O'Shaughnessy, C., ... & Kandzari, D. E. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. (14), 1315-1323, 2003.
52. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. Circulation. 2012 Oct 2;126(14):1718-27.
53. Windecker, s.; Serruys, P W.; wandel, S.; et al. Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus bare-metal stent in acute coronary syndromes: two-year outcomes of the LEADERS randomized trial , v. 372, n. 9649, p. 1463-1473, 2008.

54. Palmerini, T.; Biondi-Zoccai, G.; Della Riva, D.; et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. , v. 384, n. 9938, p. 139-149, 2014.
55. Chacko, L.; Howard, J. P.; Rajkumar, C.; et al. Effects of Percutaneous Coronary Intervention on Death and Myocardial Infarction Stratified by Stable and Unstable Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, v. 13, n. 2, e006363, 2020.
56. Hueb, W. A.; Lopes, N. H.; Gersh, B. J.; et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. , v. 43, n. 10, p. 1743-1751, 2004.
57. Hueb, W.; Lopes, N.; Bourassa, M. G.; et al. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease., v. 115, n. 9, p. 1082-1089, 2007.
58. Hueb, W. A.; Lopes, N. H.; Pereira, A. C.; et al. Resultados de 10 Anos do Medicine, Angioplasty, or Surgery Study - MASS II: Ensaio Clínico Randomizado, Controlado Comparando Três Estratégias Terapêuticas na Doença Coronária Multiarterial Estável.v.95, n. 3 Supl 1, p. 1-112, 2010.
59. Frye, R. L.; August, P.; Brooks, M. M.; et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. v. 360, n. 20, p. 2033-2042, 2009.
60. Boden, W. E.; O'rourke, R. A.; Teo, K. K.; et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease, v. 356, n. 15, p. 1503-1516, 2007.
61. De Bruyne, B.; Pijls, N. H.; Kalesan, B.; et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. v. 367, n. 20, p. 1891-1901, 2012.
62. Maron, D. J.; Hochman, J. S.; Reynolds, H. R.; et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease, v. 382, n. 15, p. 1395-1407, 2020.
63. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1(2):219-27.
64. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet*. 2013 Jan 5;381(9862):107-15. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61799-1. Epub 2012 Nov 20.

65. Kastrati, A.; Schömig, A.; Dirschinger, R. J.; et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial., v. 41, n. 8, p.1283-1288, 2003.
66. Gomes, W. J.; Buffolo, E. Coronary artery and myocardial inflammatory reaction induced by intracoronary stent, v. 17, n. 4, p. 293-298, 2002.
67. Gomes, W. J.; Buffolo, E. Special editorial: Coronary stenting and inflammation v. 18, n. 4, p. III-VII, 2003.
68. Joner, M.; Finn, A. V.; Farb, A.; et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk, v. 48, n. 1, p. 193-202, 2006.
69. Mitchell, J. D.; Brown, D. L. Harmonizing the paradigm with the data in stable coronary artery disease: a review and viewpoint., v. 6, n. 11, e007006, 2017.