GENTIL BARREIRA DE AGUIAR FILHO

Avaliação seriada por ultrassom intracoronário do suporte vascular bioabsorvível com eluição de novolimus DESolve™

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Antônio Cunha Abizaid

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©Reprodução autorizada pelo autor

Aguiar Filho, Gentil Barreira de

Avaliação seriada por ultrassom intracoronário do suporte vascular bioabsorvível com eluição de novolimus DESolve™/Gentil Barreira de Aguiar Filho. -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Universidade de São Paulo

Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Antônio Cunha Abizaid

Descritores: 1. Intervenção Coronária Percutânea. 2. *Stents*. 3. Ultrassonografia de Intervenção. 4. Placa Aterosclerótica.

USP/IDPC/Biblioteca/079/17

A Deus, sempre presente e iluminando todos os caminhos da minha vida.

Aos meus pais, Gentil e Maria Izeuda, pela educação exemplar, sempre com muito amor e afeto, exemplos de honestidade e retidão.

A minha querida esposa, Mariana, pelo amor, carinho, companheirismo e apoio em todos os momentos da minha vida, sempre me incentivando a busca do conhecimento.

Aos meus irmãos, Marcio, Daniel e Priscila, amigos incondicionais, sempre carinhosos e solícitos.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Alexandre Antônio Cunha Abizaid, médico exemplar, pelas ideias, pela disponibilidade, pelo comprometimento, pelo suporte e pelos valiosos ensinamentos que permitiram a realização dessa tese.

Ao Dr. Ribamar Costa, pela atenção, pela sapiência e pelo apoio para a realização deste estudo.

À Prof. Dra. Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa, pela sua dedicação e pelo comprometimento para o desenvolvimento do programa de doutorado, sempre incentivando o ensino e a pesquisa.

Aos mestres Drs. Fausto Feres, Sergio Braga, Galo Maldonado, Dimytri Siqueira, Daniel Chamié e Cesar Esteves pelos ensinamentos em todos os passos da minha formação como cardiologista intervencionista e apoio para a realização deste projeto.

Aos membros da banca de qualificação, Prof. Dr. Jose Armando Mangione, Dr. Ricardo Costa e Dr. Rodolfo Staico, pelas correções e valiosas sugestões que contribuíram para o aprimoramento deste estudo.

Aos Drs. Luiz Fernando Tanajura, Andréa Abizaid, Áurea Chaves, Marinella Centemero e Renata Viana, pelo auxílio na coleta de dados e no acompanhamento dos pacientes.

Ao Wagner Pinto, pela disponibilidade e pelo suporte na análise de dados.

Aos funcionários do serviço de cardiologia invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela dedicação e pelo profissionalismo demonstrados nos procedimentos, sendo essenciais para a realização deste trabalho.

Aos estatísticos, João Ítalo e Antônio Brazil, pela ajuda nas análises e pelos cálculos estatísticos.

Às secretárias da pós-graduação, Janeide Santos e Valquíria Dias, pelas orientações e pela paciência.

À bibliotecária Anna Simene, pela colaboração na elaboração da ficha catalográfica.

Aos colegas de pós-graduação, pelo companheirismo e pela parceria em vários momentos na elaboração desta tese.

Aos pacientes que aceitaram fazer parte desta análise, vocês são a inspiração e a razão para a realização deste estudo.

NORMALIZAÇÃO ADOPTADA

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

Referências: adaptado de *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*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO.....	2
1.1 Evolução do SVB	4
1.2 SVB DESolve®	13
1.3 USIC	16
1.4 Aplicabilidade clínica do USIC.....	17
1.5 Hipóteses.....	18
2 OBJETIVOS	20
2.1 Objetivo primário	20
2.2 Objetivo secundário	20
3 MÉTODOS.....	22
3.1 Casuística.....	22
3.1.1 Delineamento da pesquisa e plano de recrutamento	22
3.1.2 Critérios de inclusão.....	23
3.1.3 Critérios de exclusão.....	24
3.2 Pré-procedimento	25
3.3 Implante do SVB	26
3.4 Protocolo de Avaliação por USIC	26
3.5 Análise da angiografia coronária quantitativa	32
3.6 Avaliação clínica e laboratorial pós-procedimento e acompanhamento	34
3.7 Definições.....	34
3.8 Análise estatística.....	38
4 RESULTADOS	40
4.1 População do estudo.....	40

4.2 Características clínicas dos pacientes	41
4.3 Características do procedimento	41
4.4 Angiografia coronária quantitativa.....	42
4.4.1 Avaliação angiográfica antes do implante do dispositivo	42
4.4.2 Avaliação angiográfica após o implante do dispositivo e no seguimento.....	43
4.5 Ultrassom intracoronário	44
4.5.1 Análise das áreas peloUSIC.....	44
4.5.2 Análise dos volumes peloUSIC	46
4.5.3 Avaliação dos diâmetros peloUSIC.....	48
4.6 Seguimento clínico	50
5 DISCUSSÃO.....	52
5.1 Considerações sobre os resultados	52
5.2 Dispositivos bioabsorvíveis e ultrassom intracoronário	53
5.3 Consideração sobre a angiografia coronária quantitativa e desfechos clínicos.....	57
5.4 Limitações do estudo	61
5.5 Implicações clínicas e perspectivas	62
6 CONCLUSÃO	65
7 REFERÊNCIAS	67

LISTA DE ABREVIATURAS

ACB	Angioplastia coronária com balão
ACQ	Angiografia coronária quantitativa
AIT	Acidente isquêmico transitório
AML	Área mínima do lúmen
AVC	Acidente vascular cerebral
CEP	Comitê de ética em pesquisa
CIM	Concentração inibitória mínima
CRM	Cirurgia de revascularização do miocárdio
DAC	Doença arterial coronária
DML	Diâmetro mínimo de lúmen
DP	Desvio padrão
DR	Diâmetro de referência
DRI	Diâmetro de referência interpolado
ECAM	Eventos cardíacos adversos maiores
ECG	Eletrocardiograma
FLA	Falha da lesão-alvo
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HF	História familiar
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Intervalo de confiança
ICP	Intervenção coronária percutânea
IPU	Instruções para uso
LI	Limite inferior
LS	Limite superior
PDLA	Ácido poli-d-láctico
PDLLA	Ácido poli-d-l-láctico
PE	Percentual de estenose
PLA	Ácido polilático

PLLA	Ácido poli-l-láctico
PTL	Perda tardia do lúmen
RFF	Reversa de fluxo fracionada
RLA	Revascularização da lesão-alvo
RVA	Revascularização do vaso-alvo
SCA	Síndrome coronariana aguda
SEE	<i>Stent</i> eluído por everolimus
SF	<i>Stents</i> farmacológicos
SNF	<i>Stents</i> não farmacológicos
SVB	Suportes vasculares bioabsorvíveis
TCLE	Termo de consentimento livre esclarecido
TCO	Tomografia de coerência ótica
TIMI	<i>Trombolysis in myocardial infarction</i>
TMD	Tomografia com múltiplos detectores
USIC	Ultrassom intracoronário
VS	<i>Versus</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
<	Menor que
≤	Menor ou igual a
=	Igual a
>	Maior que
≥	Maior ou igual a
±	Mais ou menos
μg	Micrograma
μm	Micrômetro
atm	Atmosfera
cm	Centímetro
H ₂ O	Água
Kg	Quilograma
mHz	Milihertz
mm	Milímetro
mm ²	Milímetro quadrado
mm ³	Milímetro cúbico
UI	Unidades internacionais

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	SVB DESolve Nx®	16
Figura 2 -	Fluxograma.....	23
Figura 3 –	Imagem do USIC demonstrando a localização da membrana elástica externa, placa, SVB e o lúmen da artéria para os cálculos das áreas.....	29
Figura 4 -	O USIC demonstrando a realização do cálculo dos volumes vasculares e áreas a partir da delimitação dos contornos da artéria utilizando cortes transversais.....	31
Figura 5 -.	O USIC aos 6 meses do seguimento.....	32
Figura 6 –	Fluxograma de inclusão de pacientes	40
Figura 7 -	Gráfico comparando a evolução da área do dispositivo.	44
Figura 8 –	Exemplo de dois casos analisados.....	45
Figura 9 -	Gráfico com evolução das áreas do dispositivo no seguimento.	46
Figura 10 -	Bloxplot comparado o volume do SVB	47
Figura 11 -	Gráfico com evolução dos volumes do dispositivo no seguimento	48
Figura 12 -	Gráfico com diâmetros do SVB analisados	49
Figura 13 -	Gráfico com evolução dos diâmetros analisados.....	50
Figura 14 –	Exemplo de mensuração de áreas do vaso, dispositivo e lúmen de um mesmo paciente após o implante, aos 6 e 18 meses.	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características clínicas basais dos pacientes	41
Tabela 2 -	Características do procedimento	42
Tabela 3 -	Características angiográficas analisadas pela ACQ dos pacientes antes do implante do SVB	43
Tabela 4 -	Características angiográficas analisadas pela ACQ dos pacientes após o implante do SVB	43
Tabela 5 -	Avaliação pelo USIC das áreas no procedimento índice e no seguimento dos pacientes	45
Tabela 6 -	Avaliação pelo USIC dos volumes no procedimento índice e no seguimento dos pacientes.....	47
Tabela 7 -	Análise pelo USIC dos diâmetros no procedimento índice e no seguimento dos pacientes	49

RESUMO

Aguiar Filho GB. *Avaliação seriada por ultrassom intracoronário do suporte vascular bioabsorvível com eluição de novolimus DESolve™* [Tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada da Universidade de São Paulo, 2017.

INTRODUÇÃO: Os suportes vasculares bioabsorvíveis (SVB) surgiram com a finalidade de aumentar a segurança tardia das intervenções coronárias percutâneas (ICP). Estes dispositivos liberam o fármaco antiproliferativo no local da obstrução e são absorvidos com o passar do tempo. A utilização do ultrassom intracoronário (USIC) pode ajudar na avaliação do processo de absorção deste dispositivo. **OBJETIVOS:** Primário: avaliar e comparar, pelo USIC, o volume e a área da luz, do vaso e do SVB imediatamente após o implante da prótese, e, tardiamente, aos 6 e 18 meses. Objetivos secundários: avaliar e comparar, pelo USIC, o volume e área da placa imediatamente após o implante da prótese, e, tardiamente, aos 6 e 18 meses e os diâmetros do vaso, lúmen e SVB após ICP e no seguimento. Percentual de estenose e perda tardia do lúmen pela angiografia no seguimento e incidência de eventos cardíacos adversos maiores (ECAM) até os 18 meses. **MÉTODO:** Trata-se de um estudo prospectivo, não randomizado com a inclusão de 20 pacientes que foram submetidos ao implante do SVB DESolve®. Foi realizado o USIC após o procedimento e aos 6 e 18 meses de seguimento. **RESULTADOS:** Dos 20 pacientes selecionados, um paciente recusou realizar o USCI aos 6 meses e dois não realizaram o exame aos 18 meses, sendo excluídos do estudo. Totalizando 17 pacientes analisados. A idade média foi de $58,59 \pm 8,73$ anos e 70,6% eram do sexo masculino. O quadro clínico predominante era de angina estável. A via de acesso preferencial foi a radial, todos os pacientes foram submetidos à pré e pós-dilatação e o sucesso angiográfico ocorreu em todos os casos. No seguimento, houve aumento significativo na área ($6,41 \pm 1,35$ mm² vs. $7,35 \pm 1,53$ mm², $p < 0,002$), volume ($101,19 \pm 20,9$ mm³ vs. $118,51 \pm 26,6$ mm³, $p = 0,001$) e diâmetros do dispositivo, pelo USIC, aos 6 meses quando comparado ao procedimento índice. Não houve alteração significativa nas áreas, nos volumes e nos diâmetros do vaso e lúmen, em qualquer comparação no seguimento. A perda tardia foi de $0,22 \pm 0,30$ mm aos 6 e de $0,33 \pm 0,44$ mm aos 18 meses. Não houve nenhum caso de reestenose angiográfica e trombose do dispositivo. No seguimento, não houve casos de ECAM. **CONCLUSÕES:** A ICP com a utilização do SVB DESolve® para o tratamento da doença arterial coronária não complexa demonstrou resultados promissores. Houve aumento do volume e área do dispositivo aos 6 meses e uma supressão eficaz da hiperplasia intimal sem ECAM no seguimento.

Descritores: Intervenção Coronária Percutânea; *Stents*; Ultrassonografia de Intervenção; Placa Aterosclerótica.

ABSTRACT

Aguiar Filho GB. *Serial assessment by intracoronary ultrasound bioresorbable coronary scaffold eluting with novolimus DESolve™* [Thesis]. São Paulo: Dante Pazzanese Institute of Cardiology, affiliated University of São Paulo"; 2017.

INTRODUCTION: The bioresorbable vascular scaffolds (BVS) emerged in order to increase late safety of percutaneous coronary interventions (PCI). These devices release the antiproliferative drug to the site of obstruction and are absorbed over time. The use of intravascular ultrasound (IVUS) can help in the evaluation of this device absorption process. **OBJECTIVES:** The primary endpoint was to evaluate and compare, through IVUS, the volume and the area of the lumen, the vessel and the device immediately after its implantation, and later at 6 and 18 months. The secondary endpoints were to evaluate and compare, through IVUS, the volume and the area of the plaque immediately after its implantation, and later at 6 and 18 months and diameters of the vessel, lumen and BVS after PCI and at follow-up. Percentage of stenosis and late lumen loss by angiography and incidence of major adverse cardiac events (MACE) up to 18 months. **METHOD:** This is a prospective, non-randomized study, with the inclusion of 20 patients who underwent implantation of DESolve™. IVUS was performed after the procedure and at 6 and 18 months of follow-up. **RESULTS:** Of the 20 patients selected, one patient refused to perform the USCI at 6 months and two did not undergo the exam at 18 months and were excluded from the study. In total, 17 patients were analyzed. The average age was 58.59 ± 8.73 years and 70,6% were male. The most common clinical presentation was stable angina. The preferred vascular access was to radial, all patients underwent pre- and post-dilation and angiographic success occurred in all cases. At follow-up there was a significant increase in area ($6,41 \pm 1,35 \text{ mm}^2$ vs. $7,35 \pm 1,53 \text{ mm}^2$, $p < 0,002$), volume ($101,19 \pm 20,9 \text{ mm}^3$ vs. $118,51 \pm 26,6 \text{ mm}^3$, $p = 0,001$) and diameters of the device, by IVUS, at 6 months when compared to the index procedure. There was no significant change in the areas, volumes and diameters of the vessel and lumen, in any comparison at follow-up. The late loss was $0,22 \pm 0,30 \text{ mm}$ at 6 and $0,33 \pm 0,44 \text{ mm}$ at 18 months. There were no cases of restenosis and scaffold thrombosis. During follow-up there was no case of MACE. **CONCLUSIONS:** PCI with the use of DESolve scaffold for the treatment of non-complex coronary artery disease has shown promising results. There was an increase in the volume and area of the device at 6 months and an effective suppression of intimal hyperplasia without MACE at follow-up.

Descriptors: Percutaneous coronary interventions; *Stents*; Intervention ultrasound; Atherosclerotic plaque.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Dotter & Judkins¹, em 1964, descreveram o primeiro procedimento de angioplastia na circulação periférica, em que foram tratadas onze extremidades de nove pacientes e observou-se melhora acentuada em seis casos com quatro amputações evitadas. Posteriormente, Dotter e cols. tiveram a ideia de utilizar uma prótese endovascular para manter a patência do vaso², em sua experiência inicial, usando enxertos tubulares plásticos, houve trombose do dispositivo em 24 horas. Melhores resultados foram obtidos ao usarem molas de aço inoxidável, ela foi chamada de *stent* em homenagem a Charles Thomas *Stent* (1807-1885), que era um dentista famoso por melhorar e modificar próteses odontológicas, estas eram semelhantes a este novo dispositivo³. Suas realizações o levaram à nomeação como dentista da Casa Real em 1855⁴.

Andreas Gruentzig desenvolveu um balão para dilatação arterial, sendo testado, inicialmente, em animais e em artérias periféricas com resultados animadores^{5,6}. Em 1979, Grüntzig e cols. publicaram uma série com 50 pacientes submetidos à angioplastia coronária com balão (ACB), tendo sido a primeira realizada em 1977 em um homem de 38 anos com lesão única e proximal na artéria descendente anterior. A técnica foi bem-sucedida em 32 pacientes, reduzindo, significativamente, o grau de estenose e o gradiente de pressão coronária, destes, vinte e nove pacientes apresentaram melhora da função cardíaca durante o exame de acompanhamento⁷.

A intervenção coronária percutânea (ICP) evoluiu significativamente no decorrer dos anos. Importantes estudos demonstraram os benefícios na redução de oclusão aguda da artéria após a angioplastia com balão e necessidade de novas intervenções coronárias com o advento do uso dos *stents*^{8,9}, principalmente por minimizar alguns problemas apresentados pela ACB, como: retração elástica coronariana, oclusões agudas, dissecções coronarianas e revascularização cirúrgica de urgência. Contudo, apesar da

diminuição dos índices de reestenose com o uso dos *stents* convencionais, ela ainda permanecia como uma importante limitação da cardiologia intervencionista¹⁰⁻¹².

Nexte contexto, Sousa e cols., de forma pioneira, demonstraram, a partir de um estudo de 30 pacientes, a eficácia e a segurança do uso dos *stents* revestidos com sirolimus, todos os procedimentos foram realizados sem complicações. Durante o seguimento clínico e com o uso da angiografia coronária quantitativa (ACQ) e do ultrassom intracoronário (USIC), não houve reestenose intra-*stent* ou eventos cardíacos adversos maiores (ECAM), sendo observada hiperplasia neointimal mínima¹³. Estes resultados foram mantidos com um número maior de pacientes durante o acompanhamento de 1 ano¹⁴.

A partir deste estudo inicial, no decorrer dos anos, os *stents* farmacológicos (SF) têm demonstrado várias vantagens em relação aos *stents* não farmacológicos (SNF), principalmente pela redução da proliferação neointimal, que levou à diminuição tanto da reestenose angiográfica como da necessidade de novas intervenções. Embora as taxas de reestenose tenham sido significativamente reduzidas após o uso dos SF, a preocupação com a trombose, principalmente no seguimento tardio, ainda permanece. Foram também descritos casos de reestenose tardia¹⁵⁻¹⁹.

A presença permanente de um dispositivo metálico no interior de uma artéria coronária pode dificultar o processo de cicatrização natural do vaso, ocasionando uma resposta inflamatória local sustentada e ECAM. Os suportes vasculares bioabsorvíveis (SVB) surgiram com a finalidade de aumentar a segurança tardia das ICP²⁰. Estes dispositivos são capazes de liberar, localmente, a droga na parede do vaso, sendo absorvidos com o decorrer do tempo. Dessa forma, poderiam ter vários benefícios, tais como: restauração da pulsatilidade cíclica, da curvatura normal e da vasomotricidade do vaso, redução do risco de reações poliméricas muito tardias, prevenção e resolução de fraturas tardias, regressão de placas^{21,22}, redução de neoaterosclerose e enjaulamento de ramos laterais. Ao reduzir o processo inflamatório tardio, diminuindo o impacto da disfunção endotelial,

poderia melhorar a eficácia e segurança tardias das ICP²³⁻²⁵. Além disso, estes dispositivos seriam capazes de reduzir a reestenose por fraturas de *stent*, poderiam facilitar o tratamento da reestenose intra-*stent*, pois não haveria a necessidade de camada metálica adicional permanente, e de cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) em pacientes com artérias coronárias com vários *stents*²⁶, e sem mencionar o fato de poderem permitir a aquisição de imagens sem a interferência de artefatos causados pelas próteses metálicas nos estudos não invasivos (angiotomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética)²⁷⁻²⁸.

1.1 Evolução do SVB

O ácido poli-L-láctico (PLLA) é um polímero bioabsorvível, que tem sido utilizado por várias especialidades médica como a dermatologia, ortopedia e também com ampla aplicação clínica na odontologia. Trata-se de um material semicristalino, que, ao se solidificar, adquire um padrão misto entre cristalino e amorfo. Ele é derivado do ácido polilático (PLA) que possui dois estereoisômeros, o PLLA e o poli-D-láctico (PDLA), sua mistura racêmica gera o ácido poli-D-L-láctico (PDLLA). O PLLA é absorvido por meio de hidrólise, formando PLA, sendo metabolizado no ciclo de Krebs em partículas menores de cerca 2 µm de diâmetro, estas, posteriormente, são fagocitadas por macrófagos. O tempo médio para completar a absorção do esqueleto polimérico encontra-se em torno de dois a três anos, apesar de haver absorção muito mais rápida de sua cobertura^{29,30}.

Alguns estudos clínicos foram conduzidos com o intuito de demonstrar a viabilidade, segurança e eficácia do SVB de PLLA. Tamai e cols. publicaram um estudo no qual quinze pacientes foram eletivamente submetidas ao implante do SVB de PLLA Igaki-Tamai® (*Igaki Medical Planning Co, Ltd, Japan*) para tratar estenoses das artérias coronárias. O *stent* Igaki-Tamai é balão expansível, feito de um monopolímero PLLA, com um desenho helicoidal em ziguezague e espessura de 0,17 milímetros (mm),

possui dois marcadores de ouro radio-opacos para facilitar a identificação das suas extremidades. No decorrer do estudo, 25 SVB foram implantados com sucesso em 19 lesões, nestes 15 pacientes. O sucesso angiográfico foi alcançado em todos os procedimentos. Não houve trombose do SVB e nenhum ECAM ocorreu dentro de 30 dias. A angiografia coronária e o USIC foram realizados em série no primeiro dia, e aos três e seis meses após o procedimento. Angiograficamente, tanto a taxa de reestenose quanto a de revascularização da lesão-alvo (RLA) por lesão foi de 10,5%, e as taxas por paciente foram de 6,7% aos 6 meses. O USIC revelou remodelamento positivo com expansão adicional do dispositivo no seguimento tardio³¹.

Nishio e cols. realizaram um estudo com 50 pacientes eletivos, em que 84 *stents* Igaki Tamai® foram implantados. No seguimento clínico tardio, os ECAM e as taxas de trombose do dispositivo foram analisados em conjunto com os resultados da angiografia e do USIC. ECAM incluíam todas as causas de morte, infarto agudo do miocárdio (IAM) não fatal e RLA. Durante todo o período de acompanhamento clínico (121 ± 17 meses), houve perda no seguimento de dois pacientes. Houve uma morte cardíaca, seis mortes não cardíacas, e quatro IAM. As taxas de sobrevida livre de todas as causas de morte, morte cardíaca e ECAM em 10 anos foram 87%, 98% e 50%, respectivamente. As taxas cumulativas de RLA foram de 16% em 1 ano, 18% em 5 anos, e 28% em 10 anos. Foram registrados dois casos de trombose do dispositivo (uma subaguda e uma muito tardia). Ao avaliar a análise pelo USIC, houve desaparecimento das hastes aos 3 anos. A área do SVB e a área da membrana elástica externa não se alteraram com o tempo, demonstrando a segurança do uso tardio destes dispositivos^{32,33}.

O dispositivo mais estudado até o momento é o SVB Absorb® (*Abbott Vascular*, Santa Clara, CA). Esta é uma prótese com eluição de droga, completamente bioabsorvível, que foi avaliada quanto à exequibilidade e segurança de seu implante. O Absorb® é composto por PLLA e recoberto por uma combinação de PDLLA e everolimus, um análogo do sirolimus. PLLA permite a libertação controlada de everolimus, de tal modo que 80% é liberada em 30 dias. O everolimus é aprovado para uso em vários *stents*

farmacológicos, além de ser um imunossupressor empregado na prevenção da rejeição de órgãos após transplante.

O Absorb® foi avaliado, inicialmente, em duas coortes de pacientes. Na coorte A, foram incluídos 30 pacientes com lesão “de novo” única em artérias coronárias nativas. O desfecho clínico principal foi a incidência de ECAM em 1 ano, definido como um composto de morte cardíaca, IAM ou RLA guiado por isquemia. Houve um caso de IAM no segundo mês de acompanhamento, sem outros eventos adversos³⁴. Aos 3 anos, a taxa de ECAM foi de 3,4%. Esta taxa manteve-se inalterada no decorrer dos anos. Não houve nenhum episódio de trombose do dispositivo neste período relatado³⁵. Esses bons resultados se repetiram no seguimento de 4 anos, com o mesmo percentual de ECAM³⁶.

Serruys e cols. publicaram uma análise de coorte A com a utilização de vários métodos de imagem, entre eles: a tomografia com múltiplos detectores (TMD), angiografia, USIC e a tomografia de coerência ótica (TCO). A TMD foi realizada com 18 meses de implante e constatou um diâmetro de estenose médio de $19 \pm 9\%$. A angiografia após 2 anos mostrou uma perda luminal tardia de $0,48 \pm 28\text{mm}$ e um diâmetro de estenose de 27%, sendo este resultado semelhante ao encontrado aos 6 meses.

O USIC e a TCO constataram um aumento na área vascular entre 6 meses e 2 anos pela diminuição no tamanho da placa sem que houvesse mudança no tamanho do vaso. Também foi realizada uma avaliação seriada da TCO em 7 pacientes. Estes resultados mostraram que o número de hastes visíveis havia diminuído de 403 no início, para 368 em 6 meses e 264 em 2 anos, com uma redução de 34,5% pela absorção do SVB pelo organismo. As hastes remanescentes estavam completamente apostas³⁷.

Onuma e cols. publicaram os 5 anos de seguimento da coorte A, mostrando que os resultados se mantiveram inalterados com taxas de ECAM de 3,4%, 18 pacientes foram submetidos a TMD, todos os SVB estavam patentes, com mediana de área mínima do lúmen (AML) de $3,25 \text{ mm}^2$. A análise por reserva de fluxo fracionada (RFF) foi realizada em 13

destes 18 pacientes, mostrando um RFF distal ao SVB com mediana de 0,86, demonstrando ausência de isquemia neste subgrupo³⁸.

No decorrer dos anos, foi desenvolvida a segunda geração deste SVB, com a finalidade de aumentar a força radial e retardar a absorção do dispositivo, por meio de mudanças no design da plataforma e no processo de fabricação do polímero, sendo testado em alguns estudos (coorte B)³⁹. Serruys e cols. publicaram uma análise com cinquenta e seis pacientes submetidos ao implante deste dispositivo, em que foi realizado a ACQ, o USIC e a TCO no procedimento índice e aos 12 meses. Os resultados mostraram que a área do dispositivo manteve-se inalterada com USIC, bem como, com TCO. Numa análise de intenção de tratar, a perda tardia do lúmen (PTL) angiográfica foi de $0,27 \pm 0,32$ mm, com uma diminuição relativa na AML pelo USIC de 1,94% ($p = 0,12$), sem alterações significativas na área média do lúmen. A TCO no seguimento mostrou que 96,69% das hastes foram cobertas e que má aposição, inicialmente observada em 18 dispositivos, foi detectada apenas em quatro no seguimento tardio. Dois pacientes apresentaram IAM periprocedimento, enquanto que 2 foram submetidos à RLA, resultando em taxa de ECAM de 7,1% (4 de 56)⁴⁰.

A segurança e o desempenho do SVB Absorb® foram avaliados na coorte A e B do estudo Absorb, com a finalidade de expandir a experiência com este dispositivo, Abizaid e cols. iniciaram um estudo prospectivo, multicêntrico, global com 812 pacientes (*Absorb Extend*) com critérios de inclusão mais amplos, incluindo o tratamento de lesões mais longas e em múltiplas artérias. Foram publicados os resultados clínicos de doze meses dos primeiros 512 pacientes nesta população. Foram selecionados pacientes com lesões de até 28 mm de comprimento e diâmetro do vaso entre 2,0-3,8 mm. Foi permitido o tratamento de, no máximo, duas lesões em coronárias nativas. Em um ano, a taxa de ECAM definido como o composto de morte cardíaca, IAM, RLA guiada por isquemia foi de 4,3% e eventos relacionados ao SVB de 4,9%. A taxa cumulativa de trombose definitiva e provável para essa população foi de 0,8% em um ano⁴¹.

Nesse estudo, foi comparado aos 12 meses os resultados de pacientes de complexidade baixa a moderada tratados com SVB Absorb® com pacientes tratados com o *stent* eluído com everolimus (SEE) Xience® (*Abbott Vascular*, Santa Clara, CA), utilizando os dados de diversos ensaios clínicos que utilizaram este dispositivo. Ao compararmos os dois dispositivos, com a utilização de um escore de propensão, a incidência de IAM foi maior no grupo Absorb (3,3% vs. 1,5%, $p = 0,02$), às custas de elevação enzimática da CK-MB periprocedimento, sendo os demais desfechos clínicos similares. Os preditores independentes de ECAM entre os pacientes do grupo Absorb® foram o tratamento de doença multiarterial, diabetes insulino-dependente e o uso da pós-dilatação⁴².

Foram selecionados 215 pacientes diabéticos incluídos no *Absorb Extend* e realizada uma análise comparativa, utilizando um escore de propensão, entre o Absorb® e 882 pacientes tratados com o *stent* Xience®. Aos 2 anos, não houve diferença nos ECAM entre os grupos (6,5% no Absorb vs. 8,9% no Xience, $p = 0,40$), independente do uso da insulina⁴³. Kereiakes e cols. publicaram uma análise no subgrupo de diabéticos que utilizaram o SVB Absorb® no estudo *Absorb III*. Foram incluídos 754 pacientes (27,3% tratados com insulina), em 1 ano, a taxa de falência da lesão-alvo (FLA) foi de 8,3%, não ultrapassando a meta de desempenho estabelecida de 12,7%, e a Trombose do SVB foi observada em 2,3% dos pacientes. A regressão multivariada identificou como preditores independentes significativos de FLA: idade avançada, tratamento com insulina e diâmetro menor do vaso de referência pré-procedimento. Estes dados demonstraram a eficácia e segurança no tratamento dos diabéticos com esse dispositivo⁴⁴.

Charis e cols. publicaram uma comparação entre o SVB Absorb® e SEE em pacientes do mundo real, um escore de propensão foi realizado para ajustar as diferenças clínicas basais, produzindo 92 pares de pacientes. Pré-dilatação (97,8% vs. 75,8%, $p < 0,01$) bem como pós-dilatação (99,3% vs. 77,4%, $p < 0,01$) foram mais comuns no grupo SVB. Os resultados aos 6 meses foram semelhantes entre os dois grupos no que diz respeito tanto a

RLA (3,3% vs. 5,4%, $p=0,41$) e ECAM (3,3% vs. 7,6%, $p=0,19$), definido como o composto de RVA, IAM e todas as causas de morte⁴⁵.

Serruys e cols. publicaram uma análise inicial do estudo *Absorb II*. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego, multicêntrico cujo objetivo foi de comparar o SVB Absorb® de segunda geração ao *stent* farmacológico Xience®. Neste estudo, 501 participantes foram incluídos com randomização 2:1 (Absorb/Xience). As lesões tratadas foram lesões *de novo*, em até duas artérias coronárias nativas, com um diâmetro luminal angiográfico entre 2,25 e 3,8 mm, estimado por ACQ. O seguimento clínico planejado foi de 30 dias, 6 meses e, anualmente, até 5 anos após o implante.

Foram publicados os dados de 1 e 2 anos que demonstraram ECAM, FLA comparáveis entre os dois dispositivos^{46,47}. Recentemente, Serruys e cols. publicaram os resultados de 3 anos de seguimento. Um dos desfechos primários do estudo, a reatividade vasomotora, não demonstrou diferença significativa entre os grupos ($0,047 \pm 0,109$ mm no Absorb® vs. $0,056 \pm 0,117$ mm no Xience®, p superioridade = 0.49), assim como, os desfechos secundários de angina pelo Questionário de Seattle e ao teste de esforço. Contudo, a PTL foi maior no Absorb® comparado ao Xience® (0,37 mm vs. 0,25 mm; p para não inferioridade = 0,78), sendo confirmada pela avaliação ao USIC da AML ($4,32 \text{ mm}^2$ vs. $5,38 \text{ mm}^2$; $p < 0,0001$). Os ECAM foram significativamente diferentes entre os grupos, sendo maior no grupo Absorb (10% vs. 5%, $p = 0,0425$), impulsionado, principalmente, pelo IAM relacionado ao vaso-alvo (6% vs. 1%, $p = 0,0108$), incluindo IAM periprocedimento (4% vs. 1%, $p = 0,16$)⁴⁸.

No Japão, Kimura e cols. publicaram um estudo, multicêntrico, com a finalidade de ajudar na regulamentação do SVB Absorb® no Japão. Foram randomizados 400 pacientes numa proporção de 2: 1 entre o SVB e o SEE. A FLA aos 12 meses e a PTL no segmento aos 13 meses demonstraram a não inferioridade do SVB *versus* o SEE (4,2% vs. 3,8%, $p < 0,001$) e ($0,13 \pm 0,30$ mm vs. $0,12 \pm 0,32$ mm, $p < 0,0001$), respectivamente. A trombose do dispositivo e reestenose foram similares entre os grupos⁴⁹.

Stephen G. Elli e cols. publicaram um estudo que também comparou o Absorb® vs. Xience® (*Absorb III*). Foram randomizados 2.008 pacientes com angina estável ou instável em uma proporção de 2: 1, incluídos 1.322 pacientes no grupo SVB e 686 no grupo SEE. O desfecho primário foi a FLA em 1 ano, que foi de 7,8% no grupo Absorb® vs. 6,1% no Xience® ($p = 0,007$ para não inferiores e $p = 0,16$ para superioridade). Não houve diferença significativa entre os grupos nas taxas de morte cardíaca (0,6% vs. 0,1%, $p = 0,29$), IAM do vaso-alvo (6,0% vs. 4,6%, $p = 0,18$), RLA (3,0% vs. 2,5%, $p = 0,50$) e trombose do dispositivo (1,5% e em 0,7%, $p = 0,13$)^{50,51}. Recentemente, foram apresentados os resultados do seguimento de 2 anos do estudo Absorb III. Aos 25 meses, a FLA ocorreu em 11% dos pacientes que receberam Absorb® em comparação com 7,9% dos que receberam Xience®, $p=0,03$; principalmente às custas de aumento do IAM do vaso-alvo (7,3% vs. 4,9%; $p = 0,04$)⁵².

Atualmente, estão sendo estudados vários outros dispositivos bioabsorvíveis com a intenção de tratar a doença coronária. Um destes estudos, com o *stent* bioabsorvível de magnésio, foi realizado por Erbel e cols., em que os pesquisadores selecionaram 63 pacientes. Esses dispositivos à base de magnésio possuem uma capacidade natural de biodegradação devido à corrosão quando colocadas dentro de substâncias aquosa^{53,54}. Durante o seguimento, aos 4 meses, RLA induzida pela isquemia foi de 23,8% e a taxa RLA global foi de 45% em 1 ano. Não houve nenhum caso de IAM, trombose ou morte⁵⁵. Após esses resultados iniciais, surgiu o *SVB Dreams*® (*Biotronik AG*, Bülach, Switzerland), o qual é produzido a partir de uma liga de magnésio recoberta com uma matriz de polímero degradável eluidora de paclitaxel, que possui um sistema de entrega rápida montada em um balão expansível⁵⁶. Este dispositivo foi analisado por Haude e cols., a partir de um estudo multicêntrico, prospectivo, em que foram avaliados 46 pacientes com 47 lesões em cinco centros europeus. O desfecho primário foi a incidência de ECAM relacionados à lesão-alvo (morte cardíaca, IAM relacionado à lesão tratada e RLA) aos 6 meses e aos 12 meses. O seguimento clínico foi realizado em 1, 6, 12, 24 e

36 meses e o reestudo angiográfico, com o uso do USIC, foi realizado aos 6 ou 12 meses. A TCO foi feita em alguns pacientes. Todos foram orientados a tomar dupla terapia antiplaquetária durante, pelo menos, 12 meses.

O sucesso do procedimento foi de 100%. Os resultados clínicos demonstraram um desfecho primário de 4,3% aos 6 meses e 7%, aos 12 meses. Necessidade de nova intervenção ocorreu em 4,3% aos 6 meses e em 4,7% aos 12 meses. Não houve nenhuma morte cardíaca ou trombose do dispositivo. A análise do reestudo angiográfico evidenciou uma PTL de $0,64 \pm 0,50$ mm e $0,52 \pm 0,39$ mm aos 6 e 12 meses, respectivamente. A avaliação pelo USIC mostrou uma redução na área transversal e um aumento da hiperplasia neointimal, resultando em uma redução significativa de área média do lúmen em 6 meses e aos 12 meses de seguimento em comparação com o procedimento índice. A área do vaso não se alterou significativamente após o procedimento e durante o seguimento⁵⁷.

Após estes resultados, *SVB Dreams*® foi modificado para criar um novo dispositivo. O *Magmaris*® (*Biotronik AG*, Bülach, Switzerland) possui uma espessura de 150 µm, com marcadores rádio-opacos em ambas as extremidades e velocidade de reabsorção mais lenta. Absorção do magnésio e o desmantelamento do dispositivo estão completos entre 6 a 12 meses. Os marcadores distais foram adicionados para facilitar o implante e a pós-dilatação. Com a finalidade de reduzir ainda mais a hiperplasia neointimal, este dispositivo foi revestido com um polímero bioabsorvível de PLLA (7 mm) eluído por sirolimus, a uma dose de $1,4 \text{ ug/mm}^2$, conhecido por ter um efeito antiproliferativo mais potente do que o paclitaxel⁵⁸. Recentemente, foi publicada a avaliação inicial do *Biosolve-II*, que é um estudo prospectivo, multicêntrico, não randomizado. Foram selecionados 123 pacientes que tinham angina estável, instável ou isquemia silenciosa documentada e, no máximo, duas lesões de novo com um diâmetro de referência entre 2,2 mm e 3,7 mm. O acompanhamento clínico foi programado para 1, 6, 12, 24 e 36 meses. Foi realizado reestudo angiográfico aos 6 meses, e um subgrupo foi programada a realização de USIC, TCO e avaliação vasomotora. Aos 6 meses, a PTL no segmento foi de 0,27 mm. O USIC demonstrou uma

preservação da área do dispositivo ($6,24 \pm 1,15 \text{ mm}^2$ pós-procedimento vs. $6,21 \pm 1,22 \text{ mm}^2$ aos 6 meses, $p = 0,803$) com área neointimal média baixa $0,08 \text{ mm}^2$. A FLA ocorreu em quatro pacientes (3%). Não se observou trombose definitiva ou provável do dispositivo⁵⁹.

Um outro dispositivo que vem sendo estudado, o SVB ReZolve® (*REVA® Medical Inc.*, San Diego, CA, EUA), é constituído por um polímero de policarbonato derivado de tirosina. Durante sua degradação, o polímero sofre hidrólise que produz éster etílico de desaminotyrosil-tirosina iodado e dióxido de carbono. Os ésteres na presença de H_2O são ainda hidrolisados para desaminotyrosil-tirosina iodada que são, gradualmente, convertidos em tirosina e desaminotyrosina iodada, ela entra no ciclo de Krebs com produtos finais dióxido de carbono e água. A via de reabsorção é semelhante à dos dispositivos à base de PLLA com perda precoce do peso molecular do polímero mediada por hidrólise, seguida pela redução da resistência radial e perda de massa gradual. O tempo de reabsorção leva cerca de 18-24 meses para completar-se⁶⁰⁻⁶¹. A primeira geração deste dispositivo foi associada com uma elevada taxa de resultados clínicos adversos em um 1 ano, levando a sua reformulação.

Dessa forma, foi desenvolvido o Fantom® (*REVA Medical, Inc.*, San Diego, CA, EUA) que é composto por material de policarbonato derivado de desaminotyrosina, que incorpora sirolimus como droga antiproliferativa, tendo um novo desenho que tem a finalidade de aumentar a força radial e diminuir a perda luminal. Possui algumas características como: visibilidade completa do dispositivo ao raio X, insuflação contínua, tolerância maior à expansão sem causar fraturas e sem necessidade especial de armazenamento ou manuseio. Um ensaio clínico piloto, *Fantom-I*, selecionou 7 pacientes para verificar o desempenho agudo do dispositivo, houve sucesso em todos os procedimentos sem ECAM no seguimento⁶². A PTL aos 4 meses foi de $0,21 \text{ mm}$, com área média do lúmen pelo USIC aos 4 meses de $5,60 \pm 0,67$. Outro ensaio clínico (*Fantom-II*) foi concebido para estudar a segurança e o desempenho dessa nova tecnologia. Foram selecionados 240 pacientes divididos em 2 coortes. Os resultados iniciais da

coorte A com 117 pacientes mostram uma PTL de $0,21 \pm 0,32$ mm aos 6 meses, com apenas 1 caso de ECAM (IAM relacionado a lesão-alvo)⁶².

1.2 SVB DESolve®

No SVB com eluição de novolimus DESolve Nx® (*Elixir Medical Corporation, Sunnyvale, CA, EUA*) é composto por um SVB à base de PLLA recoberto por uma matriz formada pelo fármaco novolimus e o polímero à base de PLLA, com 150 µm de espessura.

O novolimus pertence a uma família de compostos das lactonas macrocíclicas, que tem propriedades imunossupressoras e antiproliferativas, e mecanismo de ação similar ao de outras lactonas macrocíclicas, como a rapamicina. As lactonas macrocíclicas se ligam à imunofilina, proteína FK de ligação 12, gerando um complexo que se liga e inibe a ativação da cinase mTor reguladora. Esta inibição suprime a proliferação celular estimulada por citocinas, inibindo a progressão da fase G1 à fase S do ciclo celular. O novolimus demonstrou em estudos *in vitro* alto potencial de inibição de células de musculatura lisa humana, com uma concentração inibitória mínima (CIM) de, aproximadamente, 0,5 nM, que é comparável ao efeito do sirolimus.

O fármaco é eluído, aproximadamente, 5 µg por mm de comprimento do dispositivo (85 µg para um comprimento de 18 mm), aproximadamente, 80% da droga é eluída desta matriz ao longo de 4 semanas, sendo esperado que a matriz droga-polímero à base de PLLA seja completamente reabsorvida pelo organismo em 6 a 9 meses, enquanto a reabsorção total do SVB deve ocorrer entre 12 e 24 meses.

O SVB DESolve Nx® (Figura 1) é radioluciente e possui um sistema de liberação que é composto por um hipotubo de aço inoxidável na região proximal, seguido de uma haste de *nylon* composta distalmente. Há dois marcadores de platina e irídio localizados em cada extremidade do SVB entre os 2 últimos anéis que facilitam seu posicionamento, localização e pós-

dilatação. Ele é compatível com cateter terapêutico 6 *french* e disponível em diâmetros variando entre 2,5 a 4,0 mm. Estudos iniciais demonstraram que o DESolve® mantém a força radial necessária para proporcionar um suporte arterial adequado por, pelo menos, 3 meses⁶³.

Uma característica desse dispositivo é sua propriedade de "autocorreção", ou seja, tem a capacidade de aumentar seu diâmetro nominal após o implante, sendo atribuída a uma mistura de polímeros e técnica de processamento, mais armazenamento a 0 a 8°C. Esta característica foi testada com o uso da TCO, realizada em múltiplos pontos do tempo e com análise de vários parâmetros após o implante do dispositivo. O aumento significativo no diâmetro interno do DESolve® foi alcançado dentro de 30 a 60 minutos, levando à diminuição da má aposição. Ele, também, tem alta elasticidade e ductilidade, que permite expansão adicional de 5 mm, além do diâmetro nominal, sem fratura do SVB^{64,65}.

O primeiro estudo a avaliar este dispositivo em humanos, *DESolve First-in-Man*, foi um estudo prospectivo multicêntrico. O sucesso do procedimento ocorreu nos 15 pacientes que receberam o SVB. Aos 6 meses, a PTL do SVB foi de $0,19 \pm 0,19$ mm e o Volume neointimal (porUSIC) foi de $7,19 \pm 3,56\%$, sem evidência de má aposição tardia. Aos 12 meses, não houve trombose ou ECAM e a TMD demonstrou excelente patência dos vasos tratados⁶⁶.

Boeder e cols. avaliaram o desempenho imediato durante o implante do SVB DESolve® utilizando TCO. Foram calculados a área média e mínima, estenose da área residual, aposição incompleta, prolapso do tecido, índices de excentricidade e simetria, fratura e dissecção de borda. A análise mostrou uma área média do lúmen de $11,4 \pm 1,9$ mm e uma área média do dispositivo de $11,5 \pm 2,1$ mm. A estenose média da área residual foi de 28,6%. Não foram evidenciadas fraturas ou dissecções de borda. O índice médio de excentricidade foi de $0,65 \pm 0,16$ e o de simetria foi de $0,39 \pm 0,25$. Nenhum ECAM ocorreu durante a permanência no hospital ou no seguimento de 30 dias. Esta análise demonstrou que é viável tratar vasos de grande calibre com esse dispositivo⁶⁷.

Blachutzik e cols. publicaram um estudo que analisou o uso do DESolve® em angioplastias coronárias com sobreposição das hastes dos dispositivos. Foram selecionados 38 pacientes sendo que, em 15, foi realizado o implante sobreposto de dois SVB, enquanto 23 utilizaram apenas um e serviram como grupo-controle. Não houve diferenças significativas entre os grupos em termos de estenose residual da área, área do dispositivo, área média ou mínima do lúmen, índice de excentricidade, área de aposição incompleta ou malposição. Os autores concluíram que o desempenho imediato do DESolve® não foi prejudicado pela sobreposição de suas hastes⁶⁸.

Outro estudo, retrospectivo, comparou o desempenho agudo dos SVB Absorb® com o SVB DESolve® em termos de implante adequado guiado pela TCO. Foram incluídos 72 pacientes. O grupo Absorb® foi constituído de 35 pacientes tratados com 63 SVB sendo comparado ao grupo DESolve® que incluiu 37 pacientes tratados com 50 SVB. As características basais não diferiram significativamente entre os dois grupos. As características do procedimento foram diferentes em relação à pressão máxima de insuflação do balão (Absorb® vs. DESolve®: $21,5 \pm 0,4$ atm vs. $16,8 \pm 3,8$ atm, $p < 0,01$) e diâmetro médio do balão não complacente utilizado para pós-dilatação ($3,3 \pm 0,4$ mm vs. $3,5 \pm 0,4$ mm, $p < 0,01$). A análise TCO mostrou área luminal mínima ($5,8 \pm 1,9$ mm² vs. $6,1 \pm 2,6$ mm², $p = 0,43$) e área luminal média ($7,1 \pm 2,2$ mm² vs. $7,2 \pm 1,9$ mm², $p = 0,77$) semelhantes. O índice médio de excentricidade foi de $0,85 \pm 0,05$ com Absorb® e $0,80 \pm 0,05$ com DESolve®, $p < 0,01$. Uma área de prolapso menor foi encontrada com Absorb® ($1,0 \pm 1,1$ mm² vs. $3,6 \pm 6,2$ mm², $p < 0,01$)⁶⁹.

DESolve PMCF registry é um estudo observacional, pós-aprovação de comercialização, que foi projetado com o intuito de avaliar a eficácia e segurança do SVB DESolve®. Cem pacientes, incluídos na Alemanha e Itália, foram tratados com esse dispositivo em lesões coronárias “de novo” com diâmetro de referência do vaso entre 2,25 e 3,5 mm e com um único dispositivo entre 14 e 28 mm de comprimento. A incidência do ECAM está sendo analisada em 1, 6, 12 meses e, anualmente, por 5 anos. Após 6

meses, a taxa ECAM global foi de 2,0%. Não houve morte cardíaca e apenas um caso de infarto relacionado à lesão-alvo. A taxa de trombose definitiva ou provável foi 1,0%⁷⁰.

Figura 1 - SVB DESolve Nx[®]

1.3 USIC

O USIC é um método diagnóstico invasivo que utiliza ondas de ultrassom para aquisição de imagens tomográficas do interior do vaso coronário, podendo diferenciar adequadamente suas estruturas^{71,72}. Pode auxiliar no adequado planejamento das ICP e na otimização dos seus resultados⁷³ a partir do uso de um cateter com um transdutor na sua extremidade, que pode ter um sistema de aquisição mecânico ou eletrônico.

Nishimura e cols. publicaram um estudo no início da década de 90 com a finalidade de avaliar se esta tecnologia poderia identificar adequadamente as estruturas arteriais e sua correlação com as imagens histológicas. Ele demonstrou, de maneira precisa, a alta resolução do lúmen e interface de lúmen-íntima em todos os vasos. Havia uma boa correlação entre a área luminal, espessura da placa quando os dois métodos foram comparados. Não foram observados efeitos adversos durante a manipulação do cateter⁷⁴. O USIC também é capaz de, adequadamente, caracterizar a composição da placa aterosclerótica^{75,76}.

1.4 Aplicabilidade clínica do USIC

No decorrer dos anos, o uso do USIC tem aumentado. Tem como um dos cenários de maior utilidade a avaliação da gravidade das estenoses coronarianas no tronco da coronária esquerda⁷⁸ e avaliação de obstruções coronarianas consideradas moderadas à angiografia (50 a 70%)⁷⁹⁻⁸¹.

Este método diagnóstico também tem sido usado na identificação da placa aterosclerótica vulnerável. Stone e cols. avaliaram 697 pacientes com SCA os quais foram submetidos ao cateterismo e USIC das três principais artérias. Durante o seguimento, as lesões não tratadas relacionadas a eventos recorrentes eram mais associadas com carga de placa maior que 70% no USIC, $AML \leq 4,0 \text{ mm}^2$ e placas caracterizadas pelo USIC, como fibroateroma de capa fina⁸². Este método pode avaliar, também, a presença de trombo intracoronário^{83,84}.

O USIC tem sido muito utilizado para guiar a angioplastia coronária⁸⁵, existem estudos que sugerem que a ICP guiada pelo USIC pode diminuir a ocorrência de trombose de *stent* e RLA. Um estudo publicado por Singh e cols. com mais de 400.000 pacientes, em que foi comparado o uso do USIC com a angiografia coronária na ICP, demonstrou que o uso do USIC foi associado com redução da mortalidade intra-hospitalar no subgrupo de pacientes com IAM associado a choque cardiogênico e naqueles com múltiplas comorbidades, sem alterar o tempo de internação⁸⁶.

Ele também pode ser usado para avaliação dos mecanismos de trombose⁸⁷ e reestenose dos *stents*^{88,89}. Castagna e cols. avaliaram 1.090 pacientes com reestenose intra-*stent*. Em 4,5% dos casos, houve alterações morfológicas que contribuíram para a reestenose. Esses achados incluíram falha em cobrir toda a lesão, fratura ou deslocamento do *stent* durante o implante, e má expansão do dispositivo⁹⁰. Atualmente, o USIC tem sido utilizado para analisar a evolução tardia, características da placa ateroscleróticas, do vaso e guiar o implante dos dispositivos bioabsorvíveis^{91,92}.

1.5 Hipóteses

A hipótese dessa investigação é a de que o SVB com eluição de novolimus DESolve® não será identificado aos 18 meses de seguimento com a preservação dos volumes e das áreas do lúmen, do vaso e do dispositivo, avaliados pelo USIC.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

- 1) Avaliar e comparar, por meio do USIC, a variação do volume e a área do lúmen, do vaso e do SVB imediatamente após o implante do dispositivo e, tardiamente, aos 6 e 18 meses.

2.2 Objetivo secundário

-Pelo USIC:

- 1) Avaliar e comparar, por meio do USIC, a variação do volume e a área da placa imediatamente após o implante do dispositivo e, tardiamente, aos 6 e 18 meses.
- 2) Avaliar os diâmetros do vaso, lúmen e SVB no seguimento.

-ACQ

- 3) Avaliar o percentual de estenose e a perda luminal tardia do SVB no seguimento.

-Desfechos clínicos

- 4) Avaliar a incidência de eventos combinados (morte, IAM, RVA) até os 18 meses de seguimento e os componentes individuais do desfecho combinado.
- 5) Incidência de trombose do SVB até 18 meses de evolução pós-implante do dispositivo.

3 MÉTODOS

3.1 Casuística

3.1.1 Delineamento da pesquisa e plano de recrutamento

Vinte pacientes foram selecionados no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia para participar de um estudo não randomizado, prospectivo e de inclusão consecutiva, projetado para ser conduzido com portadores de doença arterial coronária (DAC), confirmado pelo estudo angiográfico e indicação de angioplastia coronária. O dispositivo avaliado foi o SVB com eluição de novolimus Elixir DESolve Nx®. Foi realizado o USIC durante o procedimento índice e aos 6 e 18 meses do implante do SVB.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia no dia 24 de junho de 2013 com o número: 4340. Está em conformidade com a declaração de Helsinki para pesquisa em humanos. Os pacientes foram amplamente esclarecidos sobre os objetivos e riscos inerentes ao estudo. Ao concordarem, todos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Para determinação da elegibilidade do paciente, a avaliação do diâmetro do vaso-alvo, por meio de ACQ *online*, foi completada antes da inclusão do paciente no estudo. A avaliação final do tamanho do vaso foi realizada após a injeção intracoronária de nitrato e a pré-dilatação da lesão. A lesão-alvo apenas foi tratada após todos os critérios clínicos e angiográficos de inclusão tenham sido atendidos e, obviamente, na ausência de critérios de exclusão.

Todos os pacientes foram submetidos ao USIC aos 18 meses do implante do dispositivo, os dados coletados foram comparados com o USIC realizado no procedimento índice e aos 6 meses. Os pacientes incluídos retornaram para avaliação clínica de acompanhamento até os 18 meses.

Também foram avaliados: a incidência de eventos combinados (morte, IAM, RVA), os componentes individuais do desfecho combinado e a incidência de trombose do SVB até 18 meses de evolução pós-implante do dispositivo. O fluxograma do estudo é descrito na Figura 2.

O exame controle poderia ser antecipado caso o paciente apresente recidiva de angina, IAM ou evidência objetiva de isquemia miocárdica detectada por prova funcional. A terapia de dupla antiagregação plaquetária foi mantida por, no mínimo, 12 meses ou de acordo com a indicação médica.

Figura 2 - Fluxograma

3.1.2 Critérios de inclusão

Critérios de inclusão da lesão-alvo:

- Paciente com idade > ou igual a 18 anos;
- Lesão coronária “de novo”;

- O local de referência da lesão-alvo deveria ter entre $\geq 2,75$ mm e $\leq 3,0$ mm de diâmetro, determinado por ACQ *online*;
- O vaso-alvo deveria ser uma artéria coronária maior ou um ramo principal, com estenose visualmente estimada $\geq 50\%$ e $<100\%$ com fluxo TIMI ≥ 1 ;
- O comprimento visualmente estimado da lesão-alvo foi entre 10 mm a 14 mm e deveria ter sido capaz de ser recoberto por um único SVB DESolve® de 14 mm ou 18 mm;
- O paciente deveria concordar em se submeter à cirurgia de revascularização do miocárdio, caso fosse necessário;
- Disponibilidade do paciente em retornar para a realização do USIC conforme protocolo e acompanhamento clínico;
- Assinar o TCLE.

3.1.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes que preenchiam, pelo menos, um dos critérios abaixo:

- A lesão fosse de localização aorto-ostial, em tronco de coronária esquerda não protegido ou encontra-se em até 5 mm da origem das artérias descendente anterior ou circunflexa;
- Lesão envolve um ramo lateral principal de mais de 2 mm de diâmetro;
- Angioplastia com *stent* previamente proximal à lesão-alvo ou até 10 mm de distância;
- Uma lesão significativa não tratada de mais de 40% de diâmetro de estenose proximal ou distal ao local-alvo após a intervenção planejada;
- O vaso-alvo apresente trombo, calcificação moderada a grave ou intensa tortuosidade (angulação $\geq 45^\circ$) à avaliação visual;

- Alta probabilidade de que outra terapia, que não a ICP, fosse necessária no tratamento da lesão-alvo;
- Necessidade do uso de aterectomia rotatória ou ausência de pré-dilatação adequada da lesão;
- IAM nas últimas 72 horas e sintomas clínicos indicativos de isquemia *persistente*;
- Fração de ejeção < 30%, transplante cardíaco ou a qualquer outro transplante de órgãos prévio;
- Hipersensibilidade ou contraindicação conhecida aos antiplaquetários, anticoagulantes, ao novolimus, a polímeros à base de PLLA ou a contrastes;
- Cirurgia eletiva planejada nos próximos 6 meses;
- Mulheres em idade fértil;
- Insuficiência renal (nível sérico de creatinina superior a 2,5 mg/dL ou realização de diálise).

3.2 Pré-procedimento

Previamente à ICP, o paciente foi submetido a uma consulta médica, em que eram coletados, na anamnese, os dados demográficos, os antecedentes patológicos, como histórico de IAM, hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, realização prévia de CRM e ICP. Também foi avaliado quadro clínico e os medicamentos em uso. Foram, também, submetidos a uma avaliação laboratorial (hemograma completo, eletrólitos, ureia, creatinina, glicemia, enzimas cardíacas) e eletrocardiográfica.

Os pacientes selecionados para o estudo estavam em uso de dupla terapia antiplaquetária (por exemplo, ácido acetilsalicílico e clopidogrel). Os dados clínicos foram armazenados em banco de dados, todos os dados foram incorporados ao prontuário médico destes pacientes no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

3.3 Implante do SVB

Antes de sua utilização, o SVB com eluição de novolimus DESolve® foi inspecionado e preparado de acordo com as instruções para uso (IPU). Todos os dispositivos foram implantados e utilizados segundo as IPU. Alguns cuidados no implante foram tomados: foi realizado pré-dilatação, para preparo da lesão, com balão menor do que o SVB e menor 0,5 mm ao do vaso de referência; na área em que o dispositivo foi implantado. Durante a inserção do SVB no cateter terapêutico e antes do início da insuflação do balão, o ideal foi permitir que o dispositivo atingisse a temperatura corpórea, o que requer, aproximadamente, 60 segundos. Quando o SVB estava na posição adequada para sua liberação, o dispositivo foi ativado a partir da lenta insuflação do balão, iniciando com intervalos de 10 segundos por atmosfera (atm), até 2 atm. Posteriormente, a expansão do balão foi realizada com intervalos de 2 segundos para cada incremento subsequente de atm de pressão. Ao atingir a expansão adequada, a pressão foi mantida por 20-30 segundos. Pós-dilatações eram realizadas a critério do intervencionista, sendo utilizados balões com menor comprimento que o SVB.

3.4 Protocolo de avaliação por USIC

O USIC foi realizado após o implante do dispositivo, aos 6 e 18 meses em todos os pacientes, com o objetivo de avaliar a lesão e a morfologia do SVB, assim como, a composição estrutural do dispositivo com o passar do tempo.

O procedimento foi realizado tanto pela via femoral quanto pela via radial. A punção radial foi realizada por meio da técnica de Seldinger, preferencialmente no membro superior direito, 1 centímetro (cm) proximal ao processo estilóide do rádio, foi utilizado o introdutor hidrofílico 6 *french* com morfologia afunilada, dedicado para artéria radial. Foi administrada heparina

na dose de 5.000 UI pelo introdutor, e sua dose complementada via endovenosa para atingir 100UI/kg. Imediatamente após o procedimento, o introdutor foi retirado, sendo realizada hemostasia com o dispositivo para compressão da artéria radial.

A punção da artéria femoral foi feita, caso seja optado por esta via de acesso, conforme técnica de Seldinger, preferencialmente na região inguinal direita. Foram utilizados introdutores 6 *French*, sendo a heparina administrada na dose de 2.500 UI pelo introdutor e complementada via endovenosa para atingir 100 UI/kg. O introdutor foi retirado cerca de 2 horas após o término do procedimento e a hemostasia era realizada por compressão manual.

As imagens doUSIC foram obtidas pelo sistema de Ultrassom i-lab® (*Boston Scientific*, Natick, EUA) disponível para uso comercial. A imagem doUSIC foi gerada a partir de um cateter mecânico Atlantis SR® (*Boston Scientific*, Natick, EUA), seu diâmetro externo é de 3,2 *french*, tem frequência de 40 mHz, sendo introduzido na artéria por um sistema de troca rápida sobre uma corda-guia 0,014". Este possui um cristal piezoelétrico em sua extremidade, que realiza um movimento circular, permitindo a obtenção de imagens a 360 graus. Algumas orientações foram seguidas na realização doUSIC:

- Mesmo Sistema deUSIC no procedimento de base e de acompanhamento;
- Mesmo tipo de cateter e frequência utilizada (40 MHz) no procedimento de base e durante os exames de acompanhamento;
- Ajuste de ganho/ajustes de *zoom* antes de iniciar o registro;
- O número identificador foi acrescentado no sistema de imagem antes da aquisição;
- Por meio da lavagem do cateter com solução salina, foram removidas as bolhas de ar do sistema;

- O cateter de USIC era avançado sobre um fio guia 0,014”, previamente posicionado no terço distal da coronária a ser analisada;
- Foi administrado, por via intracoronária, nitroglicerina (100-200 ug) antes de todos os registros;
- Foi avançado o USIC, no mínimo, 10 mm distal ao segmento-alvo;
- A retração automática contínua (0,5 mm/segundo) foi realizada do segmento de referência distal passando pela lesão-alvo e indo até o cateter-guia (no mínimo, 10 mm proximal ao segmento-alvo);
- Revisto a sequência de retração *online*, com a finalidade de verificar a qualidade do procedimento;
- Os registros dos USIC realizados foram gravados e armazenados para avaliação num segundo momento por um programa computadorizado EchoPlaque® 3.0 (*Indec Medical Systems*, Santa Clara, CA, EUA).

Os seguintes parâmetros foram analisados pelo USIC, de acordo com os critérios do consenso de experts da sociedade americana⁹³, a cada milímetro, era mensurada a área do lúmen, SVB, do vaso e da placa (Figura 3), as quais foram reportados em mm², os volumes eram calculados pelo método de Simpson a partir da somatória de todas as áreas analisadas, sendo descritos em mm³ (conforme demonstrado nas Figuras 4 e 5).

Figura 3 – Imagem do USIC demonstrando a localização da membrana elástica externa, placa, SVB e o lúmen da artéria para os cálculos das áreas. Na região inferior, exibe um corte demonstrando a análise longitudinal a cada mm da artéria estudada.

As definições das variáveis analisadas ao USIC são definidas a seguir:

- **Área do lúmen arterial (AL):** Obtida pelo delineamento da transição entra a luz arterial e a camada íntima do vaso. Expressa a medida em mm^2 ;
- **Área mínima do lúmen (AML):** Obtida a partir da análise do ponto de maior obstrução vascular. Expressa a medida em milímetros mm^2 ;

- **Área do vaso (AV):** Obtida pelo delineamento da membrana elástica externa. Expressa a medida em milímetros quadrados mm^2 ;
- **Área do dispositivo:** Obtida pelo delineamento do dispositivo analisado. Expressa a medida em mm^2 ;
- **Área da placa + íntima:** Obtida pela diferença entre a área do vaso e a área do lúmen arterial. Expressa a medida em mm^2 ;
- **Carga de placa:** Obtida pelo percentual da área da placa pela área do vaso. Expressa a medida em %;
- **Diâmetro máximo do vaso, lúmen e dispositivo:** ponto de maior diâmetro do vaso, lúmen e dispositivo pelo USIC em todos os segmentos analisados. Expresso em mm;
- **Diâmetro mínimo do vaso, lúmen e dispositivo:** ponto de menor diâmetro do vaso, lúmen e dispositivo pelo USIC em todos os segmentos analisados. Expresso em mm;
- **Volume do vaso (VV):** Definido como a somatória das áreas do vaso em cada milímetro analisado. Expresso em mm^3 ;

$$\text{VV: AV1 + AV2 + AV3 + AVn}$$

- **Volume do lúmen (VL):** Definido como a somatória das áreas do lúmen em cada milímetro analisado. Expresso em mm^3 ;

$$\text{VL: AL1 + AL2 + AL3 + ALn}$$

- **Volume do dispositivo (VS):** Definido como a somatória das áreas do dispositivo em cada milímetro analisado. Expresso em mm^3 ;

$$\text{VV: AV1 + AV2 + AV3 + AVn}$$

- **Volume da placa (VP):** Definido como a diferença entre o volume do vaso e o volume do lúmen. Expresso em mm³.

$$VP: VV - VL$$

Figura 4 - O USIC demonstrando a realização do cálculo dos volumes vasculares e áreas a partir da delimitação dos contornos da artéria utilizando cortes transversais. Linha tracejada vermelha delimita o vaso (membrana elástica externa). Linha tracejada amarela delimita o lúmen arterial. Na região inferior, encontra-se a análise longitudinal da artéria.

Figura 5 - O USIC aos 6 meses do seguimento. Linha tracejada vermelha delimita o vaso (membrana elástica externa). Linha tracejada verde delimita o dispositivo. Linha tracejada amarela delimita o lúmen arterial. Área da placa = calculada pela diferença entre a área do vaso – área do lúmen.

3.5 Análise da angiografia coronária quantitativa

Para a análise quantitativa das angiografias do procedimento índice e dos controles de 6 e 18 meses, foram observadas regras durante a fase de aquisição das imagens. A filmagem foi iniciada com o cateter sem presença de contraste no seu lúmen, não houve movimentação da mesa de exames, as imagens angiográficas adquiridas no exame controle corresponderam aos do procedimento inicial, ou seja, as mesmas projeções foram filmadas, com uso prévio de nitroglicerina para obter-se vasodilatação máxima.

A análise ACQ foi realizada utilizando-se um programa computadorizado dedicado e com detecção semiautomática de bordas do lúmen QAngio XA® (*Medis Medical Imaging System*, Leiden, Holanda).

Foram selecionados para análise quadros na fase final da diástole, em que a maior gravidade da lesão estava evidenciada. A mensuração iniciou-

se com a calibração do sistema, utilizando-se para referência o cateter-guia de diâmetro conhecido, preenchido de contraste em seu interior. A seguir, o sistema detecta as bordas de forma automática, baseando-se na variação do brilho da luz no interior do vaso. Nesse momento, o avaliador pode interagir com o programa e realizar correções quando necessário.

Foram avaliados os seguintes dados pela ACQ:

- **Diâmetro de referência (DR) interpolado:** Calculada a partir da média aritmética dos diâmetros proximal e distal, e da curva de função do diâmetro de referência do vaso nas porções consideradas angiograficamente normais. Era realizada a medida em mm;
- **Diâmetro mínimo do lúmen (DML):** Medida de distância entre as duas bordas do lúmen, perpendicular à linha central no local da obstrução, no ponto de maior estreitamento da luz arterial. Medido em mm;
- **Extensão da lesão:** Distância entre os pontos antes e após o local da estenose avaliado, considerados angiograficamente sem lesões significativas, medido em mm;
- **Ganho agudo (GA):** Calculado a partir da diferença entre o DML pós-procedimento e o DML prévio à ICP, expresso em mm;

$$GA = DML \text{ pós} - DML \text{ pré}$$

- **Percentual de estenose do vaso:** diferença entre o DR e o DML, relacionado ao DR, expresso percentualmente;

$$PE\% = \frac{DR - DML}{DR} \times 100$$

- **Perda tardia do lúmen (PTL):** diferença entre o DML pós-procedimento e o DML tardio, expresso em mm.

$$\text{PTL} = \text{DMLpós} - \text{DML tardio}$$

3.6 Avaliação clínica e laboratorial pós-procedimento e acompanhamento

O eletrocardiograma (ECG) era realizado após a ICP e, no dia seguinte, pós-procedimento. Exames laboratoriais de rotina incluíam: hemograma, eletrólitos, função renal e enzimas cardíacas. A alta hospitalar foi realizada 24 horas após a ICP, caso não existissem complicações clínicas ou alterações laboratoriais.

O Acompanhamento dos pacientes foi realizado periodicamente, sendo estes submetidos ao acompanhamento clínico agendado com 1, 6, 12 e 18 meses, e a técnicas de diagnóstico por imagem aos 6 e 18 meses, conforme o protocolo do estudo. Em cada ponto do seguimento, todos os pacientes foram avaliados quanto: o diagnóstico de ECAM (por exemplo, necessidade de nova ICP), realizados testes laboratoriais e ECG conforme necessário, e foi checado e avaliado o uso adequado dos medicamentos e a aderência terapêutica.

3.7 Definições

- **Sucesso do dispositivo:**
O sucesso angiográfico foi definido como a obtenção de fluxo final TIMI 3, com ausência de dissecções e estenose residual < 20%.
- **Sucesso do procedimento:**
Obtenção de sucesso angiográfico sem ECAM.

- **Lesão-alvo:**
Trata-se da lesão tratada pelo dispositivo sob investigação e que foi analisada pelo USIC.
- **Lesão de novo:**
Uma lesão em artéria coronária nativa que não foi submetida, previamente, a tratamento.
- **No segmento:**
Nos limites das margens do SVB e 5 mm proximal e 5 mm distal a ele.
- **Dissecção:**
Sistema de Classificação de Dissecção do *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI)⁹⁴.
 - A. Linhas radiotransparências discretas no interior do lúmen coronário durante a injeção de contraste, sem persistência após sua saída do vaso;
 - B. Linhas paralelas ou duplo lúmen separadas por área radiotransparente durante a injeção de contraste, sem persistência após sua saída do vaso;
 - C. Cobertura extraluminal persistente após a saída do contraste do vaso;
 - D. Falha de preenchimento luminal em espiral;
 - E. Aparecimento de novos defeitos persistentes de preenchimento;
 - F. Tipos não A-E que levam à diminuição do fluxo ou provocam oclusão total.

Nota: As dissecções de Tipo E e F podem representar trombos.
- **Dissecção persistente:**
Dissecção observada durante o reestudo no acompanhamento, que já estava presente após o procedimento.

- **ECAM:**

O desfecho composto formado por:

- Morte cardíaca;
- IAM;
- RVA seja por CRM ou ICP.

- **Morte:**

A morte foi dividida em 2 categorias (cardíaca ou não relacionada a causas cardíacas), sendo a morte cardíaca definida como devida a uma das seguintes causas: IAM, morte devido à complicação da ATC, incluindo hemorragia, cirurgia vascular, perfuração cardíaca, tamponamento pericárdico, arritmia grave ou acidente vascular cerebral relacionado a procedimento do implante do dispositivo. Também pode ser considerada morte cardíaca quando uma causa cardíaca não puder ser excluída.

- **IAM periprocedimento:**

Definido como presença de novas ondas Q em duas ou mais derivações contíguas ou elevação de creatina quinase fração MB (CK-MB) e/ou troponina, pelo menos, três vezes acima do valor superior de normalidade.

A base para avaliação da relação do IAM com vaso submetido ao implante do dispositivo será a presença de sinais eletrocardiográficos de isquemia aguda neste território e/ou o cateterismo realizado durante o evento cardíaco.

- **IAM:**

Definido como a ocorrência de surgimento de novas ondas Q patológicas no ECG e/ou a ocorrência de aumento dos marcadores de necrose miocárdica > 2 vezes os valores de referência ocorrido após a alta hospitalar.

- **CRM de emergência:**

É definido como a transferência do paciente do laboratório de cateterismo à sala de cirurgia para realização emergencial de

CRM durante as primeiras 24 horas da ATC, em situação de isquemia relacionada ao território tratado.

- **RLA:**

É definida como qualquer nova intervenção da lesão submetida ao implante do SVB seja por ICP seja por CRM quando clinicamente indicada.

- **Trombose do SVB:**

As trombozes do SVB foram classificadas de acordo com Academic Research Consortium⁹⁵ (ARC) e divididas em:

- **Definitiva:**

A ocorrência da trombose do SVB definitiva foi determinada por confirmação angiográfica ou anatomopatológica.

- **Provável:**

- Qualquer morte inexplicada nos primeiros 30 dias;
- IAM relacionado ao vaso tratado Independentemente do tempo transcorrido após o procedimento de implante do SVB, na ausência de confirmação angiográfica.

- **Possível:**

A definição clínica foi a ocorrência de qualquer morte inexplicada entre 30 dias após a colocação do SVB e o final do acompanhamento.

Também podem ser classificadas conforme sua distribuição temporal:

- **Aguda:** 0 – 24 horas após a implantação do SVB.
- **Subaguda:** >24 horas – 30 dias após a implantação do SVB.
- **Tardia:** >30 dias – 1 ano após a implantação do SVB.
- **Muito tardia:** >1 ano após a implantação do SVB.

3.8 Análise estatística

Trata-se de um estudo projetado para fornecer observações iniciais que poderão gerar hipóteses para estudos no futuro. Devido ao caráter exploratório do estudo, não houve cálculo formal do tamanho da amostra. Contudo, o tamanho da amostra requerido foi definido a partir de um número mínimo de pacientes necessários à obtenção de resultados confiáveis e significativos.

A análise descritiva de todos os desfechos clínicos, angiográficos e de USIC foi analisada e detalhada a cada ponto do acompanhamento na população submetida ao tratamento, sendo todos os cálculos realizados com os resultados disponíveis.

Para a análise, utilizou-se o programa estatístico SPSS® (*Statistical Package for the Social Sciences*) para Windows. As variáveis categóricas foram descritas como frequências e porcentagens, as variáveis contínuas, em estatística de média, mediana, desvio padrão, valores mínimo e máximo, e intervalo interquartil. Na investigação de associações entre as variáveis categóricas, foi utilizado o teste qui-quadrado ou exato de Fisher. Para avaliar se as variáveis contínuas apresentavam distribuição normal, utilizou-se o teste Shapiro-Wilk.

Para a avaliação das variáveis ao longo do tempo, foi utilizado o teste t de Student, Wilcoxon ou Anova de medidas repetidas conforme apropriado. Para os testes, foi adotado o nível de significância de 5%, ou seja, as análises foram consideradas significativas com um valor de $P < 0,05$.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 População do estudo

Foram selecionados 20 pacientes para participar desse estudo, em que um paciente recusou realizar o USCI aos 6 meses e dois não realizaram o exame aos 18 meses, sendo excluídos da análise, totalizando, por conseguinte, 17 pacientes. A Figura 6 mostra o fluxograma de inclusão dos pacientes. Estes foram submetidos à angiografia e ao USIC no procedimento índice, aos 6 e 18 meses. Todos os exames foram realizados sem intercorrências.

Figura 6 – Fluxograma de inclusão de pacientes

4.2 Características clínicas dos pacientes

As características clínicas dos pacientes, no momento do implante, estão descritas na Tabela 1. A idade média foi de $58,59 \pm 8,73$ anos e 70,6% eram do sexo masculino. Dentre os principais fatores de risco para doença coronária, 76% eram portadores de hipertensão arterial sistêmica, 64,7% de dislipidemia, 47% possuíam antecedente de IAM prévio, 29,4% de diabetes mellitus e 12% tinham antecedente de algum tipo de revascularização miocárdica prévia. O quadro clínico predominante era angina estável. Todos os pacientes estavam em uso de dupla antiagregação plaquetária.

Tabela 1 - Características clínicas basais dos pacientes

Variáveis	N = 17
Idade, anos (média $\pm$ DP)	58,59 $\pm$ 8,73
Sexo masculino, n (%)	12 (70,6)
HAS, n (%)	13 (76)
Diabetes Mellitus, n (%)	5 (29,4)
Dislipidemia, n (%)	11 (64,7)
IAM prévio, n (%)	8 (47)
HF + DAC, n (%)	3 (18)
Tabagista, n (%)	3 (17,5)
ICP prévia, n (%)	1 (5,9)
CRM prévio, n (%)	1 (5,9)
AVC ou AIT prévios, n (%)	0 (0)
Doença vascular periférica, n (%)	1 (5,9)
Creatinina sérica, mg/dl (média $\pm$ DP)	0,91 $\pm$ 0,19
Quadro clínico, n (%)	
• Isquemia miocárdica silenciosa	4 (23,5)
• Angina estável	12 (70,6)
• Angina instável	1 (5,9)

HAS= hipertensão arterial sistêmica; IAM=infarto agudo do miocárdio; HF +DAC=história familiar positiva para doença coronária; ICP=intervenção coronária percutânea; CRM= cirurgia de revascularização do miocárdio; AVC= acidente vascular cerebral; AIT= acidente isquêmico transitório.

4.3 Características do procedimento

A Tabela 2 descreve as características do procedimento. A via de acesso preferencial foi a radial e todos os pacientes foram submetidos à pré

e pós-dilatação. Houve sucesso angiográfico com fluxo pós-ICP TIMI 3 em todos os casos. As lesões situadas na artéria descendente anterior (58,8%) e com localização no terço médio das coronárias (58,8%) foram as mais frequentemente tratadas. Não houve complicações durante o procedimento.

Tabela 2 - Características do procedimento

Variáveis	N = 17
Via de acesso, n (%)	
Femoral, n (%)	6 (35,3)
Radial, n (%)	11 (64,7)
Pré-dilatação, n (%)	17 (100)
Diâmetro balão pré-dilatação, mm (média $\pm$ DP)	2,94 $\pm$ 0,35
Extensão balão pré-dilatação, mm (média $\pm$ DP)	13,18 $\pm$ 1,88
Diâmetro dispositivo, mm (média $\pm$ DP)	3,25 $\pm$ 0,23
Extensão dispositivo, mm (média $\pm$ DP)	16,59 $\pm$ 1,97
Pós-dilatação, n (%)	17 (100)
Diâmetro balão pós-dilatação, mm (média $\pm$ DP)	3,28 $\pm$ 0,30
Extensão balão pós-dilatação, mm (média $\pm$ DP)	12,82 $\pm$ 1,78
TIMI pós 3, n (%)	17 (100)
Sucesso angiográfico, n (%)	17 (100)
Vaso coronário analisado, n (%)	
• Descendente anterior	10 (58,8)
• Circunflexa	4 (23,5)
• Coronária direita	3 (17,7)
Localização da lesão, n (%)	
• Óstio	2 (11,8)
• Proximal	5 (29,4)
• Médio	10 (58,8)
• Distal	0 (0)

DP= desvio padrão; mm=milímetros; %=percentual

4.4 Angiografia coronária quantitativa

4.4.1 Avaliação angiográfica antes do implante do dispositivo

A Tabela 3 sumariza os principais achados da ACQ antes da angioplastia coronária. O diâmetro mínimo do lúmen antes do procedimento era de 0,85 $\pm$ 0,42 mm, com percentual de estenose de 72,92 $\pm$ 13,09%. A

extensão da lesão era de $11,0 \pm 3,5$ mm, sendo adequado para o implante de um SVB DESolve® de 14 ou 18 mm de comprimento.

Tabela 3 - Características angiográficas analisadas pela ACQ dos pacientes antes do implante do SVB

Variáveis	N = 17
DRI pré, mm (média $\pm$ DP)	$3,09 \pm 0,33$
DML, mm (média $\pm$ DP)	$0,85 \pm 0,42$
PE, % (média $\pm$ DP)	$72,92 \pm 13,09$
Extensão da lesão, mm (média $\pm$ DP)	$11,0 \pm 3,5$

DRI= diâmetro de referência interpolado; DML= diâmetro mínimo do lúmen; mm=milímetros; PE= percentual de estenose; DP= desvio padrão

4.4.2 Avaliação angiográfica após o implante do dispositivo e no seguimento.

Foram realizadas as análises pelo ACQ do segmento submetido ao implante do dispositivo. O diâmetro mínimo do lúmen médio após a angioplastia foi de $2,67 \pm 0,33$ mm, com um ganho absoluto agudo médio de $1,83 \pm 0,43$ mm. O percentual de estenose residual foi de $13,87 \pm 6,29\%$. Os dados estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4 - Características angiográficas analisadas pela ACQ dos pacientes após o implante do SVB

Variáveis	N = 17
DRI pós, mm (média $\pm$ DP)	$3,11 \pm 0,32$
DML pós, mm (média $\pm$ DP)	$2,67 \pm 0,33$
PE residual, % (média $\pm$ DP)	$13,87 \pm 6,29$
Ganho absoluto agudo, mm (média $\pm$ DP)	$1,83 \pm 0,43$

DRI= diâmetro de referência interpolado; DML= diâmetro mínimo do lúmen; mm=milímetros; PE= percentual de estenose; DP= desvio padrão

Foi realizada a análise angiográfica pelo ACQ dos pacientes submetidos ao implante do dispositivo aos 6 e 18 meses. A PTL foi de $0,22 \pm 0,30$ mm aos 6 meses e de $0,33 \pm 0,44$ mm aos 18 meses. O percentual de estenose médio foi de $18,06 \pm 9,58\%$ aos 6 meses e de $19,07 \pm 12,68\%$ aos 18 meses. Não houve nenhum caso de reestenose angiográfica.

4.5 Ultrassom intracoronário

4.5.1 Análise das áreas peloUSIC

Todos os pacientes foram submetidos aoUSIC após o implante do dispositivo, aos 6 e 18 meses. Foram avaliados e comparados, intradispositivo, durante a evolução: as áreas do vaso, do lúmen, do dispositivo, da placa. No seguimento, houve aumento significativo da área do dispositivo aos 6 meses ($6,41 \pm 1,35 \text{ mm}^2$ vs. $7,35 \pm 1,53 \text{ mm}^2$, $p < 0,002$), quando comparado ao procedimento índice (Figura 7), devido à bioabsorção do dispositivo, a análise deste não foi possível aos 18 meses (Figura 8).

Figura 7 - Gráfico comparando a evolução da área do dispositivo.

Figura 8 – Exemplo de dois casos analisados. Realizado o USIC após a ICP e no seguimento. Aos 18 meses, não foi mais identificado as hastes do SVB.

Não houve diferença significativa quanto a alterações nas outras áreas analisadas ao compararmos a evolução nos três tempos. A carga de placa não se modificou durante o seguimento ($p = 0,094$). Os dados dos 17 pacientes estão sumarizados na Tabela 5 e na Figura 9.

Tabela 5 - Avaliação pelo USIC das áreas no procedimento índice e no seguimento dos pacientes

Variáveis	Basal	6 meses	18 meses	p
Área do vaso, mm ² (média ± DP)	14,18 ± 3,4	14,56 ± 3,32	13,67 ± 2,89	0,084 ^b
Área do lúmen, mm ² (média ± DP)	6,4 ± 1,35	6,38 ± 1,64	5,81 ± 1,14	0,098 ^b
Área do SVB, mm ² (média ± DP)	6,41 ± 1,35	7,35 ± 1,53	-	<0,002 ^a
Área da placa, mm ² (média ± DP)	7,71 ± 2,33	8,11 ± 2,13	7,89 ± 2,49	0,401 ^b
Carga de placa, %	0,53 ± 0,06	0,55 ± 0,07	0,59 ± 0,09	0,094 ^b

mm² = milímetros quadrados; DP = desvio padrão; ^aTeste t de Student; ^bAnova de medida repetida

Figura 9 - Gráfico com evolução das áreas do dispositivo no seguimento.

4.5.2 Análise dos volumes pelo USIC

Também foram avaliados e comparados os volumes do vaso, do lúmen, do dispositivo e da placa pelo USIC de todos os pacientes incluídos. Aos 6 meses, foi observado aumento significativo do volume do dispositivo, quando comparado ao procedimento índice ($101,19 \pm 20,9 \text{ mm}^3$ vs. $118,51 \pm 26,6 \text{ mm}^3$, $p = 0,001$), demonstrado na Figura 10. Devido à bioabsorção do dispositivo, a análise deste não foi possível aos 18 meses.

Figura 10 - Bloxplot comparado o volume do SVB

Ao comparar a evolução em todos os tempos da análise, não houve diferença significativa entre os outros volumes analisados, conforme descrito na Tabela 6 e na Figura 11.

Tabela 6 - Avaliação pelo USIC dos volumes no procedimento índice e no seguimento dos pacientes

Variáveis	Basal	6 meses	18 meses	p
Volume do vaso, mm ³ (média ± DP)	221,71 ± 43,4	234,84 ± 52,3	227,05 ± 41,1	0,204 ^b
Volume do lúmen, mm ³ (média ± DP)	101,17 ± 21	102,55 ± 25,9	95,45 ± 16,7	0,296 ^b
Volume do SVB, mm ³ (média ± DP)	101,19 ± 20,9	118,51 ± 26,6	-	0,001 ^a
Volume da placa, mm ³ (média ± DP)	120,59 ± 29,2	132,31 ± 33,1	131,74 ± 38,8	0,094 ^b

DP= desvio padrão; mm²=milímetros quadrados; ^aTeste t de Student; ^bAnova de medida repetida.

Figura 11 - Gráfico com evolução dos volumes do dispositivo no seguimento

4.5.3 Avaliação dos diâmetros pelo USIC

Foram realizadas e comparadas pelo USIC as medidas dos diâmetros máximo, médio e mínimo do vaso, SVB, lúmen nos três tempos da análise. No seguimento, houve aumento significativo dos diâmetros médio ($2,84 \pm 0,32$ mm vs. $3,04 \pm 0,31$ mm, $p = 0,002$), máximo ($3,54 \pm 0,37$ mm vs. $3,82 \pm 0,48$ mm, $p = 0,019$) e mínimo ($2,21 \pm 0,30$ mm vs. $2,36 \pm 0,31$ mm, $p = 0,034$) do dispositivo quando comparado ao procedimento índice (Figura 12). Não houve diferença significativa quanto a alterações nos outros diâmetros analisados ao compararmos a evolução no seguimento. Os dados estão sumarizados na Tabela 7 e na Figura 13.

Figura 12 - Gráfico com diâmetros do SVB analisados

Tabela 7 - Análise pelo USIC dos diâmetros no procedimento índice e no seguimento dos pacientes

Variáveis (média ± DP em mm)	Basal	6 meses	18 meses	p
Diâmetro médio do vaso	4,22 ± 0,51	4,28 ± 0,48	4,16 ± 0,43	0,106 ^b
Diâmetro máximo do vaso	5,06 ± 0,56	5,11 ± 0,59	4,97 ± 0,56	0,407 ^b
Diâmetro mínimo do vaso	3,61 ± 0,56	3,55 ± 0,45	3,54 ± 0,44	0,478 ^b
Diâmetro médio do lúmen	2,84 ± 0,33	2,82 ± 0,35	2,71 ± 0,27	0,112 ^b
Diâmetro máximo do lúmen	3,54 ± 0,37	3,63 ± 0,68	3,53 ± 0,47	0,708 ^b
Diâmetro mínimo do lúmen	2,21 ± 0,32	2,12 ± 0,28	1,99 ± 0,28	0,051 ^b
Diâmetro médio do SVB	2,84 ± 0,32	3,04 ± 0,31	-	0,002 ^a
Diâmetro máximo do SVB	3,54 ± 0,37	3,82 ± 0,48	-	0,019 ^a
Diâmetro mínimo do SVB	2,21 ± 0,30	2,36 ± 0,31	-	0,034 ^a

mm=milímetros cúbicos; DP= desvio padrão; ^aTeste t de Student; ^bAnova de medida repetida

Figura 13 - Gráfico com evolução dos diâmetros analisados

4.6 Seguimento clínico

Os pacientes foram submetidos ao acompanhamento médico até os 18 meses após a ICP. Neste período, foi avaliada a incidência de ECAM (morte, IAM, RVA) e de trombose dispositivo. Durante o seguimento, não houve nenhum caso destes eventos adversos.

5 DISCUSSÃO

O uso dos dispositivos bioabsorvíveis foi uma das grandes inovações médicas na cardiologia intervencionista nos últimos anos. Vários estudos com essa nova tecnologia mostram resultados animadores. A originalidade da nossa pesquisa está na análise prospectiva, seriada e detalhada a partir do uso do USIC do SVB DESolve®. Estas informações são de fundamental importância para compreensão da eficácia e evolução dessa nova tecnologia nas artérias coronárias submetidas à ICP.

5.1 Considerações sobre os resultados

Esta análise visa avaliar de modo seriado, a partir do uso do USIC, que é um método complementar invasivo da cardiologia intervencionista de elevada acurácia, a variação das áreas, dos volumes e dos diâmetros do vaso, do lúmen, da placa e de um novo dispositivo coronário bioabsorvível. Este foi desenvolvido para o tratamento da doença coronária, sendo nosso estudo importante para compreender o comportamento e a evolução desse novo dispositivo.

Entre os achados mais relevantes, encontra-se o aumento da área, do volume e dos diâmetros do dispositivo, medidos pelo USIC, aos 6 meses, quando comparado ao momento após o implante do dispositivo e à ausência de variação significativa das áreas, dos volumes e dos diâmetros do vaso, do lúmen e da placa no segmento.

A PTL foi comparável aos demais dispositivos bioabsorvíveis e aos SF utilizados na atualidade. Também foi evidenciado alto sucesso no implante do SVB DESolve®, sem intercorrências intraprocedimento e seguimento clínico sem ECAM. Esses resultados são relevantes para avaliar a eficácia, o desempenho e a segurança do dispositivo. Apesar do número limitado de

pacientes estudados, esta nova tecnologia mostra-se promissora no tratamento de lesões coronárias não complexas.

5.2 Dispositivos bioabsorvíveis e ultrassom intracoronário

A experiência com o SVB DESolve® ainda encontra-se numa fase inicial. Dentre os dispositivos bioabsorvíveis, o SVB Absorb®, cuja estrutura também é de PLLA, é o que possui o maior número de pacientes já estudados, do programa de avaliação desse dispositivo, surgiram várias análises do vaso, do lúmen e do SVB com o uso do USIC.

Numa análise de coorte A, com 29 pacientes, foi realizado o USIC, dentre outros exames de imagem, após a ICP, aos 6 e 24 meses. O USIC mostrou aumento significativo na área luminal ($5,19 \pm 1,33$ vs. $5,47 \pm 2,11$, $p=0,0174$) e volume do lúmen ($70,66 \pm 26,88$ vs. $77,60 \pm 35,98$, $p=0,044$), juntamente com a diminuição significativa da área ($8,60 \pm 2,85$ vs. $7,10 \pm 2,02$, $p=0,0001$) e volume da placa ($116,99 \pm 48,96$ vs. $98,75 \pm 36,47$, $p=0,0063$) entre 6 meses e 2 anos³⁴.

No nosso estudo, com o SVB DESolve®, entre 6 e 18 meses, a partir da análise realizada com o uso do USIC, não houve variação significativa na área e no volume da placa, com manutenção da área e do volume do lúmen durante o segmento. Na coorte A, a área e o volume do vaso permaneceram constantes entre as avaliações, demonstrando ausência de remodelação significativa³⁷, esses dados são similares aos encontrados no nosso estudo.

Em uma subanálise da coorte B, que avaliou a segunda geração do SVB Absorb®, 45 pacientes receberam com sucesso um único dispositivo, no procedimento índice e aos 6 meses foram realizados a ACQ, USIC e TCO. Diferente das modificações observadas com a primeira geração deste dispositivo aos 6 meses, a retrodifusão dos suportes poliméricos não diminuiu ao longo do tempo, e a área do SVB, quando analisada pelo USIC, reduziu cerca de 2,0% ($6,58 \pm 1,17$ vs. $6,44 \pm 1,11$, $p=0,015$), apesar dessa mudança não ter sido observada na análise com a TCO. Em contrapartida,

no nosso estudo, houve aumento da área do dispositivo nesse mesmo período. Na coorte B, não houve variação da área do vaso quando comparado o USIC após ICP e aos 6 meses, semelhante ao encontrado na nossa análise⁹⁶.

Esta análise da coorte B também demonstrou uma fraca correlação entre ACQ, USIC e TCO para a estimativa da área luminal mínima intradispositivo e nenhuma relação linear entre qualquer um dos métodos⁹⁷.

Diletti e cols. também publicaram uma análise do SVB Absorb® de segunda geração (coorte B) com a utilização do USIC, em que foi avaliado o seguimento tardio dos vasos considerados de pequeno diâmetro (< 2,5 mm). A população total foi de 101 pacientes, 45 pacientes foram designados para se submeterem ao seguimento angiográfico aos 6 meses e 2 anos (coorte B1), e 56 pacientes ao acompanhamento angiográfico aos 12 meses (coorte B2). Estes pacientes foram divididos em dois grupos: o primeiro com o diâmetro de referência do vaso pré-intervenção <2,5 mm (pequenos vasos), sendo identificados 41 pacientes. O segundo com vasos de referência pré-intervenção $\geq 2,5$ mm (grandes vasos) com 60 pacientes. Aos dois anos, durante o seguimento angiográfico, nenhuma diferença na perda tardia ($0,29 \pm 0,16$ mm vs. $0,25 \pm 0,22$ mm, $p = 0,4391$), ou reestenose binária (5,3% vs. 5,3%, $p = 1,000$), foi demonstrada entre grupos. No grupo de pequenos vasos, a análise do USIC mostrou um aumento significativo na área do vaso ($12,25 \pm 3,47$ mm² vs. $13,09 \pm 3,38$ mm², $p = 0,0015$), área do dispositivo ($5,76 \pm 0,96$ mm² vs. $6,41 \pm 1,30$ mm², $p = 0,0008$), e área do lúmen ($5,71 \pm 0,98$ mm² vs. $6,20 \pm 1,27$ mm², $p = 0,0155$) entre 6 meses e 2 anos de seguimento. Não houve diferenças na composição da placa entre os grupos em qualquer ponto do tempo. Em 2 anos de acompanhamento clínico, não houve diferenças na incidência de ECAM (7,3% vs. 10,2%, $p = 0,7335$). Nenhuma morte ou trombose do dispositivo foi relatada durante o acompanhamento⁹⁸. Nosso estudo também demonstrou aumento da área do dispositivo no seguimento, contudo, na nossa análise não foram incluídos pacientes com artérias < 2,5 mm de diâmetro de referência.

Outra análise da coorte B, publicada por Brugaletta cols., buscou investigar alterações quantitativas na homogeneidade e ecogenicidade deste SVB durante o primeiro ano após o implante, com a utilização do USIC. A primeira geração do Absorb[®] mostrou uma redução de 50% na hiperecogenicidade aos 6 meses e restauração dos valores pré-implante aos 2 anos. A segunda geração foi modificada para prolongar o processo de bioabsorção do dispositivo. Foram avaliados 63 pacientes por USIC imediatamente após o implante, aos 6 meses (coorte B1, n = 28) e 12 meses (coorte B2, n = 35) de acompanhamento. Aos 6 e de 12 meses de seguimento, houve 15% (de $22,58 \pm 9,77\%$ para $17,42 \pm 6,69\%$, $p = 0,001$) e 20% (de $23,51 \pm 8,57\%$ para $18,25 \pm 7,19\%$, $p < 0,001$) de redução da hiperecogenicidade, respectivamente, em comparação com os valores pós-implante. Não houve diferença nas alterações entre a parte proximal, medial ou distal do SVB. As alterações de ecogenicidade durante os primeiros 12 meses após o implante são menores em comparação com as anteriormente observadas com a sua primeira geração do SVB, sugerindo taxa de degradação mais lenta deste novo dispositivo⁹⁹. No nosso estudo, foi observado aos 18 meses absorção das hastes do SVB DESolve[®], dificultando a análise do dispositivo nesse período do estudo.

Um outro dispositivo bioabsorvível de PLLA Igaki-Tamai[®] também foi analisado com o uso do USIC. Foram selecionados 15 pacientes, submetidos ao implante de 25 SVB. O sucesso angiográfico foi alcançado em todos os procedimentos. Não houve trombose do dispositivo e nenhum ECAM ocorreu dentro de 30 dias. O USIC foi realizado em série no primeiro dia, e aos três e seis meses após o procedimento. Houve tendência do aumento da área do SVB aos 6 meses em relação à ICP ($7,42 \pm 1,51$ vs. $8,13 \pm 2,52$, $p = 0,091$) semelhante aos resultados demonstrados na nossa análise³¹.

No primeiro estudo a avaliar o SVB DESolve[®] em humanos, foram implantados 15 SVB em 15 pacientes, todos os procedimentos foram com sucesso e sem ECAM aos 12 meses de seguimento. O USIC foi realizado após o implante do dispositivo e aos 6 meses, sendo calculados a área do

vaso, lúmen, dispositivo e hiperplasia neointimal. O USIC seriado demonstrou um percentual de obstrução neointimal de $7,18 \pm 3,37\%$ com uma área média de hiperplasia neointimal de $0,40 \pm 0,19 \text{ mm}^2$. A área do DESolve® aumentou de $5,35 \pm 0,78 \text{ mm}^2$ para $5,61 \pm 0,81 \text{ mm}^2$ aos 6 meses, corroborando com os dados encontrados na nossa análise. A área do lúmen foi de $5,35 \pm 0,78 \text{ mm}^2$ para $5,10 \pm 0,78 \text{ mm}^2$ e a área da placa variou de $5,33 \pm 2,09 \text{ mm}^2$ para $5,38 \pm 1,97 \text{ mm}^2$, não houve significância estatística em nenhuma dessas variações. Não foram encontrados casos de má aposição tardia⁶⁶. A Figura 14 exemplifica a delimitação das áreas de um caso da nossa pesquisa.

Figura 14 – Exemplo de mensuração de áreas do vaso, dispositivo e lúmen de um mesmo paciente após o implante, aos 6 e 18 meses.

Outro estudo analisou o DESolve®. Foram selecionados 126 pacientes, que foram submetidos à ICP com esse dispositivo. Nessa análise, 40 pacientes foram submetidos ao USIC após a ICP e aos 6 meses. O USIC evidenciou aumento da área ($5,94 \pm 1,18 \text{ mm}^2$ vs. $6,87 \pm 1,55 \text{ mm}^2$, $p < 0,001$), volume ($98,55 \pm 25,0 \text{ mm}^3$ vs. $115,44 \pm 35,16 \text{ mm}^3$, $p < 0,001$) e diâmetro ($2,75 \pm 0,27 \text{ mm}$ vs. $2,94 \pm 0,32 \text{ mm}$, $p < 0,001$) do SVB aos 6 meses quando comparado ao procedimento basal, semelhante ao encontrado na nossa análise. Também houve aumento das áreas e dos volumes do lúmen, e volume da placa e um aumento não significativo da área da placa ($6,96 \pm 2,56 \text{ mm}^2$ vs. $7,25 \pm 2,35 \text{ mm}^2$, $p = 0,086$) no seguimento. O USIC não evidenciou aos 6 meses casos de aposição incompleta tardia adquirida. A incidência de ECAM aos 6 meses foi de $3,3\%$ ¹⁰⁰.

5.3 Consideração sobre a angiografia coronária quantitativa e desfechos clínicos

Vários estudos analisaram os desfechos clínicos e angiográficos dos dispositivos bioabsorvíveis nos mais diferentes cenários. O mais estudado até o momento é o SVB Absorb[®], que possui estrutura de PLLA semelhante ao DESolve[®].

Na análise da coorte B, publicada por Serruys e cols., 56 pacientes foram submetidos ao implante do Absorb[®]. A PTL foi de $0,27 \pm 0,32$ mm aos 12 meses, semelhante ao encontrado no nosso estudo aos 6 meses. Durante o seguimento, a taxa de ECAM foi de 7,1% (4 de 56)⁴², enquanto na nossa análise não houve ECAM até os 18 meses, considerando, é claro, o pequeno número amostral.

A utilização desse dispositivo no mundo real foi avaliada pelo registro multicêntrico *GHOST-EU*, que analisou os dados clínicos e resultados imediatos e a médio prazo do SVB Absorb[®] na prática clínica. Entre novembro de 2011 e janeiro de 2014, 1.189 pacientes foram submetidos à ICP com um ou mais Absorb[®] em 10 centros europeus. O desfecho primário foi a FLA, definida como a combinação de morte cardíaca, IAM do vaso-alvo ou RLA. Foram implantados 1.731 SVB. O sucesso técnico foi alcançado em 99,7% dos casos. A incidência cumulativa de FLA foi de 2,2% aos 30 dias e de 4,4% aos seis meses. Aos seis meses, a taxa de morte cardíaca foi de 1,0%, IAM relacionado ao vaso-alvo de 2,0%, RLA de 2,5% e RVA de 4,0%. O diabetes mellitus foi o único preditor independente de FLA. A incidência cumulativa de trombose definitiva/provável do dispositivo foi de 1,5% aos 30 dias e 2,1% aos seis meses¹⁰¹.

Tanaka e cols. publicaram outra análise do mundo real com o Absorb[®]. Foram analisadas quatrocentas lesões (264 pacientes) tratadas com este dispositivo. A pré-dilatação (97,3%) e a pós-dilatação (99,8%) com alta pressão (média foi de 21 ± 5 atm) foram realizadas em quase todos os casos, no nosso estudo, foi realizado em todos os pacientes. O percentual de estenose residual foi de $13,2 \pm 7,3\%$ com um ganho agudo de $1,83 \pm 0,57$. A imagem intravascular foi realizada na maioria dos casos (85,8%,

destes 82% foi com o USIC), quando utilizada após a pós-dilatação, foi necessária intervenção adicional em 24,5% das lesões. Estes dados confirmam a importância do uso do USIC na ICP com esta nova tecnologia. As taxas de FLA foram de 7,9% em um ano e de 11,6% em dois anos. Trombose do SVB provável ou definitiva ocorreu em três pacientes (1,2% até os dois anos)¹⁰². Nossa análise não evidenciou ECAM no seguimento.

Outro estudo também analisou os desfechos clínicos deste SVB. Saad e cols. publicaram uma análise com 224 pacientes com o SVB Absorb® em um centro de atendimento terciário. O sucesso do procedimento foi alcançado em todos os pacientes. Dois pacientes morreram no seguimento devido à trombose do SVB (0,9%). A morte intra-hospitalar ocorreu em três pacientes (1,3%) devido a outras causas não relacionadas à ICP. Houve apenas 1 caso de reestenose relevante no seguimento angiográfico. A incidência de ECAM no seguimento aos 6 meses foi de 4,9%¹⁰³.

O SVB Absorb® também foi testado no cenário das síndromes coronárias agudas, diferentemente do nosso estudo em que o quadro clínico predominante era a angina estável. Foram selecionados 133 pacientes, com idade média 62 ± 12 anos, sendo submetidos a implante do SVB ($n = 166$) para o tratamento de lesões trombóticas durante uma SCA. O seguimento clínico, ACQ e métodos de imagem foi realizado aos 12 meses. O tempo médio de seguimento foi de 374 dias, houve quatro óbitos; três trombooses definitivas e uma provável do Absorb® (todos nos primeiros 6 meses). Aos 12 meses, a PTL no segmento foi de $0,19 \pm 0,45$ mm, e três (4%) pacientes apresentaram reestenose binária. A malposição foi evidenciada em 21 (26%) dos casos¹⁰⁴.

Outro cenário em que o Absorb® foi analisado foi no tratamento das oclusões crônicas. Trinta pacientes que foram submetidos à recanalização com sucesso de 35 oclusões foram incluídos neste estudo. A análise de ACQ, com seguimento médio de 402 dias, revelou uma PTL de $0,38 \pm 0,54$ mm. Uma morte cardíaca, cinco casos com RVA e três casos de RLA foram detectados com um seguimento médio de 542 dias. Não foi observado nenhum caso de trombose no seguimento¹⁰⁵. Estes resultados sugerem que

esta nova tecnologia também pode ser utilizada em pacientes com doença coronária complexa.

Em vários locais, foram realizados estudos comparando o SVB Absorb® aos *stents* farmacológicos, Gao e cols. publicaram um ensaio clínico randomizado concebido para permitir a aprovação do Absorb® na China. Selecionados 480 pacientes com 1 ou 2 lesões em coronárias nativas, randomizados numa proporção 1: 1 para SVB ou SEE. O acompanhamento angiográfico e clínico foi planejado em um ano em todos os pacientes, sendo a PTL no segmento o desfecho primário. O SVB foi não inferior ao SEE na avaliação do desfecho primário em 1 ano, apresentando taxas similares de ECAM (3,4% vs. 4,2%, $p = 0,62$) e trombose definitiva ou provável do dispositivo (0,4% vs. 0,0%, $p = 1,00$) durante o seguimento¹⁰⁶.

O seguimento muito tardio do SVB Absorb® foi avaliado por Meneguz-Moreno e cols., os quais publicaram um estudo observacional, retrospectivo, em um único centro brasileiro, que incluiu 49 pacientes submetidos ao implante do Absorb entre agosto de 2011 e outubro de 2013. Foram analisados os desfechos de segurança e eficácia na fase hospitalar e bastante tardia (> 2 anos). Todos os 49 pacientes completaram um seguimento mínimo de 2,5 anos, sendo o máximo de 4,6 anos. O quadro clínico predominante (94%) era angina estável ou isquemia silenciosa. ECAM ocorreram em 4% aos 30 dias, 8,2% em 1 ano e 12,2% em 2 anos, sem eventos adicionais até 4,6 anos. Houve dois casos de trombose (uma subaguda e uma tardia)¹⁰⁷.

Recentemente, tem se questionado a segurança dos dispositivos bioabsorvíveis. Sorrentino e cols. publicaram uma metanálise analisando estudos randomizados que compararam o SVB Absorb® *versus* SEE. Foram incluídos sete estudos, totalizando 5.583 pacientes que foram randomizados para receber o Absorb® ($n = 3.261$) ou SEE ($n = 2.322$). O tempo médio de seguimento foi de 2 anos. O SVB apresentou maior risco de FLA (9,6% vs. 7,2%, $p = 0,003$) e trombose do dispositivo (2,4% vs. 0,7%, $p < 0,0001$). Não houve diferenças significativas na mortalidade por todas as causas ou

cardiovascular entre os grupos. O aumento do risco de trombose associado à SVB foi observado em todos os períodos da análise¹⁰⁸.

Collet e cols. também publicaram uma metanálise comparando o SVB Absorb® *versus* SEE. Foram incluídos cinco ensaios clínicos randomizados (n = 1730). Os pacientes tratados com o Absorb® apresentaram maior risco de trombose definitiva/provável quando comparados aos pacientes tratados com SEE (razão de chances 2,93, IC 95% 1,37-6,26, p = 0,01) e uma tendência para um maior risco de FLA (razão de chances 1,48, IC 95% 0,90-2,42, p = 0,09), impulsionado por um risco mais elevado de IAM do vaso-alvo e RLA induzida pela isquemia. Nenhuma diferença foi encontrada no risco de morte cardíaca¹⁰⁹. Na nossa pesquisa, apesar do pequeno número de pacientes, não houve casos de FLA ou trombose do dispositivo no seguimento demonstrando a eficácia e segurança dessa nova tecnologia.

Outros dispositivos bioabsorvíveis também estão frequentemente sendo avaliados quanto à segurança e ao desempenho tardio. Haude e cols. publicaram um estudo com o SVB Magmaris®. Foram incluídos 184 pacientes que participaram dos ensaios prospectivos, multicêntricos *Biosolve-II* e *Biosolve-III*. O acompanhamento clínico foi programado para um, seis, 12, 24 e 36 meses. O sucesso processual foi obtido em 97,8%. Aos seis meses, a FLA foi de 3,3% (IC 95%: 1,2-7,1), às custas de duas mortes cardíacas (1,1%), um IAM relacionado ao vaso-alvo (0,6 %) e três RLA (1,7%). Aos 24 meses, a taxa de FLA foi de 5,9% (IC 95%: 2,4-11,8), às custas de duas mortes cardíacas (1,7%), um IAM relacionado ao vaso-alvo (0,9%) e quatro RLA (3,4%). Não houve nenhum caso de trombose de definitiva ou provável do dispositivo, semelhante ao encontrado no nosso estudo, demonstrando resultados promissores com essa nova tecnologia¹¹⁰.

A segurança e o desempenho do SVB DESolve® também foi analisado em diferentes ensaios clínicos. Gunes e cols. publicaram um estudo com o objetivo de avaliar o sucesso periprocedimento e a incidência de ECAM no mundo real com o SVB DESolve® durante um ano de seguimento. Foram selecionados 117 pacientes com DAC uni ou multiarterial, em um único centro, submetidos à ICP com essa nova tecnologia. O sucesso do

dispositivo foi de 96,7% e o sucesso do procedimento foi de 99,3%. A taxa de ECAM foi de 0,9%, RVA ocorreu em um caso. Nenhum dos pacientes teve trombose ou morte com o SVB. Complicações periprocedimento foram relatadas em três pacientes. Essa análise, semelhante ao encontrado na nossa pesquisa, demonstrou taxas elevadas de sucesso do procedimento, com baixos índices de complicações. A incidência de ECAM sugere que este dispositivo pode ser utilizado de forma segura e eficaz no cotidiano das ICP¹¹¹.

5.4 Limitações do estudo

Podem-se citar algumas limitações desse estudo, inclusive para uma interpretação mais adequada dos seus resultados. Inicialmente, é importante ressaltar o pequeno número de pacientes incluídos, pois trata-se de um estudo exploratório, e, dessa forma, não possui uma hipótese estatística formal para o cálculo do tamanho da amostra. O número limitado de pacientes pode influenciar nos resultados.

Quanto à metodologia, foram selecionados pacientes estáveis com anatomia coronária não complexa, lesões pouco extensas e com nenhuma ou mínima calcificação, assim, os resultados não podem ser extrapolados para lesões complexas em pacientes de maior risco.

Não foram realizadas análises de reprodutibilidade interobservador, apesar da precisão do USIC já ser bem estudada e conhecida, ela não é totalmente perfeita. Além disso, o exame complementar utilizado poderia ter sido a TCO, que possui uma resolução axial maior que o USIC, o que poderia minimizar eventuais diferenças entre observadores. Como não houve grupo-controle, não é adequado fazer qualquer inferência comparativa com os SF ou SVB utilizados atualmente.

Em relação à avaliação de eventos adversos após a ICP, intra-hospitalar e no seguimento, é necessário um número maior de pacientes e um período

mais prolongado de acompanhamento clínico para conclusões adequadas quanto à segurança desse novo dispositivo.

5.5 Implicações clínicas e perspectivas

Os SF utilizados na prática clínica atual possuem bons resultados clínicos e angiográficos, contudo, o risco permanente de ECAM tardios relacionados ao dispositivo permanece. Dessa forma, várias empresas têm desenvolvido dispositivos bioabsorvíveis diferentes para o tratamento da DAC.

Essa nova tecnologia traz como principais vantagens: evitar o processo inflamatório tardio, reduzindo o impacto da disfunção endotelial e do remodelamento vascular nos vasos tratados, facilitariam a obtenção de imagens sem a interferência de artefatos causados pelas próteses metálicas nos estudos não invasivos (angiotomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética) e poderiam facilitar o tratamento da DAC, seja pela CRM seja pela ICP, em pacientes submetidos a múltiplos procedimentos prévios¹¹²⁻¹¹⁶.

O SVB DESolve[®] tem demonstrado resultados animadores em suas avaliações iniciais, o aumento da área e do volume do dispositivo aos 6 meses encontrado nesse estudo, sem alterações na área e no volume do vaso e lúmen com hiperplasia intimal discreta confirmam essas informações.

Este novo dispositivo ainda não foi testado em todos os tipos de pacientes e lesões, principalmente aquelas calcificadas, com anatomia coronária complexa como: lesões em tronco de coronária esquerda, enxertos venosos ou arteriais e vasos finos.

O tempo de duração ideal de suporte fornecido por essa nova tecnologia ainda não está totalmente definido. De um lado, um tempo muito prolongado pode resultar em maior prevalência de eventos trombóticos, em contrapartida, um tempo muito curto pode não ser adequado para evitar o *recoil* elástico e a reestenose.

Como o Absorb® (SVB de primeira geração com tempo prolongado de absorção) apresentou incidência de trombose mais elevada do que o esperado, o DESolve® (SVB de segunda geração com tempo de absorção mais rápido) pode representar um avanço da melhoria do perfil de segurança dos SVB.

Ainda são necessários grandes estudos randomizados, duplo-cego e com grande número de pacientes que comparem diretamente o SVB DESolve® com os SF de última geração e outros dispositivos bioabsorvíveis. Também são esperados estudos comparando e analisando os diversos tratamentos para a doença coronária, como a CRM e/ou tratamento clínico otimizado *versus* a ICP com essa nova tecnologia.

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo permitem as seguintes conclusões:

- 1- Durante o seguimento, com a utilização doUSIC, houve aumento significativo da área, do volume e dos diâmetros do SVB DESolve® aos 6 meses quando comparado ao procedimento de base.
- 2- Não houve variação significativa das áreas, dos volumes e dos diâmetros do vaso, do lúmen e da placa, a partir da análise com a utilização doUSIC, quando avaliados e comparados no momento da ICP aos 6 e 18 meses.
- 3- A análise da ACQ no procedimento de base e aos 6 e 18 meses com o SVB DESolve® encontrou resultados animadores quanto à PTL e ao percentual de estenose, demonstrando eficácia na inibição da hiperplasia intimal com o uso dessa nova tecnologia.
- 4- A ICP com a utilização do SVB DESolve® para o tratamento da doença arterial coronária não complexa, neste pequeno número amostral, demonstrou resultados promissores devido ao sucesso do procedimento sem complicações em todos os casos e à ausência de ECAM no seguimento clínico.

7 REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

1. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction - description of a new technic and a preliminary report of its application. *Circulation*. 1964;30:654-70.
2. Dotter CT. Transluminally-placed coilspring endarterial tube grafts. *Invest Radiol*. 1969;4:329-32.
3. Guérios E, Bueno R, Andrade P. *Stents*. Uma revisão da literatura. *Arq Bras Cardiol*. 1998;71(1).
4. Roguin A. *Stent*: The man and word behind the coronary metal prosthesis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011 Apr 1;4(2):206-9.
5. Grüntzig A, Hopff H. Perkutane Rekanalisation chronischer arterieller Verschlüsse mit einen neuen Dilatationskatheter. *Dtsch Med Wochenschr*. 1974;99(49):2502-10.
6. Grüntzig A. Perkutane dilatation von coronarstenosen. Beschreibung eines neuen Kathetersystems. *Klin Wschr*. 1976;54(11):543-5.
7. Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis – percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1979;12;301(2):61-8.
8. Sigwart U, Urban P, Golf S, Kaufmann U, Imbert C, Fischer A, Kappenberger L. Emergency *stenting* for acute occlusion after coronary balloon angioplasty. *Circulation*. 1998;78:1121-7.
9. Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-*stent* implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331:489-95.
10. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-*stent* placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1994;331:496-501.
11. Altmann DB, Racz M, Battleman DS, Bergman G, Spokojny A, Hannan EL, et al. Reduction in angioplasty complications after the introduction of coronary *stents*: results from a consecutive series of 2242 patients. *Am Heart J*. 1996;132(3):503-7.

12. Roubin GS, Cannon AD, Agrawal SK, Macander PJ, Dean LS, Baxley WA, et al. Intracoronary *stenting* for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. [Abstract]. *Circulation*. 1992;85:916-27.
13. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IM, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated *stents* in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2001;103:192-5.
14. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting *stents*. One-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation*. 2001 Oct 23;104(17):2007-11.
15. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus eluting *stent* with a standard *stent* for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346(23):1773-80.
16. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting *stents* versus standard *stents* in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349(14):1315-23.
17. Babapulle MN, Joseph L, Bélisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug eluting *stents*. *Lancet*. 2004;364(9434):583-91.
18. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. *Stent* thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting *stents*: a cause for concern. *Circulation*. 2007;115(11):1440-55.
19. Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Laskey WK, Colombo A, Ellis SG, Henry TD, et al. Thrombosis and drug-eluting *stents*: an objective appraisal. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:109-18.
20. Bil J, Gil RJ. Bioresorbable vascular scaffolds—what does the future bring? *J Thorac Dis*. 2016 Aug;8(8):E741-5.
21. Serruys PW, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, Muramatsu T, Van Geuns RJ, de Bruyne B, et al. Dynamics of vessel wall changes following the implantation of the absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: a multi-imaging modality study at 6, 12, 24 and 36 months. *EuroIntervention*. 2014;9:1271-84.

22. Oberhauser JP, Hossainy S, Rapoza RJ. Design principles and performance of bioresorbable polymeric vascular scaffolds. *EuroIntervention*. 2009;5(suppl F):F15–F22.
23. Lane JP, Perkins LE, Sheehy AJ, Pacheco EJ, Frie MP, Lambert BJ, et al. Lumen gain and restoration of pulsatility after implantation of a bioresorbable vascular scaffold in porcine coronary arteries. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:688-95.
24. Tanaka A, Ruparelia N, Kawamoto H, Latib A, Colombo A. Positive vessel remodeling and appearance of pulsatile wall motion at long-term follow-up after bioresorbable scaffold implantation in a chronic total occlusion. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015.
25. Gogas BD, Benham JJ, Hsu S, Sheehy A, Lefer DJ, Goodchild TT, et al. Vasomotor Function Comparative Assessment at 1 and 2 Years Following Implantation of the Absorb Everolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold and the Xience V Everolimus-Eluting Metallic Stent in Porcine Coronary Arteries: Insights From In Vivo Angiography, Ex Vivo Assessment, and Gene Analysis at the Stented/Scaffolded Segments and the Proximal and Distal Edges. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:728-41.
26. Kereiakes DJ, Onuma Y, Serruys PW, Stone GW. Bioresorbable Vascular Scaffolds for Coronary Revascularization. *Circulation*. 2016 Jul 12;134(2):168-82.
27. Spuentrup E, Ruebben A, Mahnken A, Stuber M, Kölker C, Nguyen TH,, et al. Artifact-free coronary magnetic resonance angiography and coronary vessel wall imaging in the presence of a new, metallic, coronary magnetic resonance imaging stent. *Circulation*. 2005;111:1019e1026.
28. Hickethier T, Kröger JR2, Spiczak VJ, Baessler B, Pfister R, Maintz D, et al. Non-invasive imaging of bioresorbable coronary scaffolds using CT and MRI: First in vitro experience. *Int J Cardiol*. 2016 Mar 1;206:101-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.01.028. Epub 2016 Jan 6.
29. Jain RA. The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly (lactide-co-glycolide) (PLGA) devices. *Biomaterials*. 2000;21:2475-90.
30. Brito A, Abizaid A, Costa JR. Stents bioabsorvíveis: já é hora de "absorvermos" esse conceito?. *Rev. Bras. Cardiol. Invasiva [online]*. 2009;17(1):110-6.
31. Tamai H, Igaki K, Kyo E, Kosuga K, Kawashima A, Matsui S, et al. Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans. *Circulation*. 2000;102:399-404.

32. Nishio S, Kosuga K, Igaki K. Long-Term (>10 Years) clinical outcomes of first-in-human biodegradable poly-L-lactic acid coronary *stents*: Igaki-Tamai *stents*. *Circulation*. 2012 May 15;125(19):2343-53.
33. Onuma Y, Garg S, Okamura T, Ligthart J, van Geuns RJ, de Feyter PJ. Ten-year follow-up of the IGAKI-TAMAI *stent*. A posthumous tribute to the scientific work of Dr. Hideo. *EuroIntervention*. 2009;109-11.
34. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MW et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary *stent* system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet*. 2008 Mar 15;371(9616):899-907.
35. Onuma Y, Serruys P, Ormiston JA, Regar E, Webster M, Thuesen L, et al. Three-year results of clinical follow-up after a bioresorbable everolimus-eluting scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB trial. *EuroIntervention*. 2010 Sep;6(4):447-53.
36. Dudek D, Onuma Y, Ormiston JA, Thuesen L, Miquel-Hebert K, Serruys PW. 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;7:1060-1.
37. Serruys P, Ormiston J, Onuma Y, Regar E, Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary *stent* system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet*. 2009;373 897-910.
38. Onuma Y, Dudek D, Ormiston J, Thuesen L, Serruys PW. ABSORB cohort a trial: five year clinical and MSCT results of the ABSORB bioresorbable everolimus eluting vascular scaffold. *Circulation*. 2011;124:A10570.
39. Rzeszutko L, Depukat R, Dudek D. Biodegradable vascular scaffold ABSORB BVS™ – scientific evidence and methods of implantation. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej*. 2013;9(1):22-3.
40. Serruys PW, Onuma Y, Dudek D, Smits PC, Koolen J, Chevalier B, et al. Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold for the treatment of de novo coronary artery stenosis: 12-month clinical and imaging outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Oct 4;58(15):1578-88.

41. Abizaid A, Costa JR, Bartorelli AL, Whitbourn R, van Geuns RJ, Chevalier B, et al. The ABSORB EXTEND study: preliminary report of the twelve-month clinical outcomes in the first 512 patients enrolled. *EuroIntervention*. 2015 Apr 22;10(12):1396-401.
42. de Ribamar Costa J Jr, Abizaid A, Bartorelli AL, Whitbourn R, Jepson N, Perin M, et al. One-year clinical outcomes of patients treated with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic *stents*: a propensity score comparison of patients enrolled in the ABSORB EXTEND and SPIRIT trials. *EuroIntervention*. 2016 Nov 20;12(10):1255-62.
43. Campos C, Abizaid A, Caixeta A, Bartorelli A, Whitbourn R, Perin M. TCT-411 Risk and timing of clinical events according to diabetic status of patients treated with Everolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffolds vs. Everolimus-Eluting *stent*. 2-Year results from a propensity score matched comparison of ABSORB EXTEND and SPIRIT trials. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Nov 1;68(18S):B167.
44. Kereiakes DJ, Ellis SG, Kimura T, Abizaid A, Zhao W. Efficacy and Safety of the Absorb Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffold for Treatment of Patients With Diabetes Mellitus: Results of the Absorb Diabetic Substudy. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017 Jan 9;10(1):42-9.
45. Costopoulos C, Latib A, Naganuma T, Miyazaki T, Sato K, Figini F, et al. Comparison of early clinical outcomes between ABSORB bioresorbable vascular Scaffold and everolimus-eluting *stent* implantation in a real-world population. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015 Jan 1;85(1):E10-5.
46. Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, Cequier A, Carrié D, Iniguez A. A, et al. bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting *stent* for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jan 3;385(9962):43-54.
47. Chevalier B, Serruys PW; ABSORB II Investigators. The 2-year clinical outcomes of the ABSORB II trial: first randomized comparison between the Absorb everolimus eluting bioresorbable vascular scaffold and the XIENCE everolimus eluting *stent*. *Paper presented at: TCT*. 2015 October 12; San Francisco, CA.
48. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, Cequier A, Carrié D, Piek JJ, 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*. November 19;388(10059):2479-91.

49. Kimura T, Kozuma K, Tanabe K, Nakamura S, Yamane M, Muramatsu T, et al. ABSORB Japan Investigators. A randomized trial evaluating everolimus-eluting Absorb bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting metallic *stents* in patients with coronary artery disease: ABSORB Japan. *Eur Heart J*. 2015;36:3332-42.
50. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, et al. ABSORB III Investigators. Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;373:1905-15.
51. Kereiakes DJ, Ellis SG, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Samady H, JonesMcMeans J, et al. Evaluation of a fully bioresorbable vascular scaffold in patients with coronary artery disease: design of and rationale for the ABSORB III randomized trial. *Am Heart J*. 2015;170:641-65.
52. Ellis SG, Kereiakes DJ, Stone GW, et al. Everolimus-eluting Bioresorbable Vascular Scaffolds in Patients with Coronary Artery Disease: ABSORB III Trial 2-Year Results. ACC 2017.
53. Heublein B, Rohde R, Kaese V, Niemeyer M, Hartung W, Haverich A. Biocorrosion of magnesium alloys: a new principle in cardiovascular implant technology? *Heart*. 2003 Jun;89(6):651-6.
54. Persaud-Sharma D, McGoron A. Biodegradable magnesium alloys: a review of material development and applications. *J Biomim Biomater Tissue Eng*. 2012;12:25-39.
55. Erbel R, Di Mario C, Bartunek J, Bonnier J, de Bruyne B, Eberli FR, et al, Investigators. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium *stents*: a prospective, non-randomised multicentre trial. *Lancet*. 2007; 369:1869-75.
56. Lafont A, Yang Y. Magnesium *stent* scaffolds: DREAMS become reality. *Lancet*. 2016 Jan 2;387(10013):3-4.
57. Haude M, Erbel R, Erne P, Verheye S, Degen H, Böse D, et al. Safety and performance of the drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS) in patients with de-novo coronary lesions: 12 month results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE-I trial. *Lancet*. 2013 Mar 9;381(9869):836-44.
58. Campos CM, Muramatsu T, Iqbal J, Zhang YJ, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, et al. Bioresorbable drug-eluting magnesium-alloy Scaffold for treatment of coronary artery disease. *Int J Mol Sci*. 2013 Dec 16;14(12):24492-500.

59. Haude M, Ince H, Abizaid A, Toelg R, Lemos PA, von Birgelen C, et al. Safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold in patients with de-novo coronary artery lesions (BIOSOLVE-II): 6 month results of a prospective, multicentre, nonrandomised, first-in-man trial. *Lancet*. 2016;387:31-9.
60. Gogas BD. Bioresorbable scaffolds for percutaneous coronary interventions. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014 Dec 31;2014(4):409-27.
61. Ielasi A, Tespili M. Current status and future perspectives on drug-eluting bioresorbable coronary scaffolds: will the paradigm of pci shift? *EMJ Int Cardiol*. 2014;1:81-90.
62. Bhargav D. Bioresorbable Scaffolds: Current Evidences in the Treatment of Coronary Artery Disease. *J Clin Diagn Res*. 2016 Oct;10(10):OE01–OE07. Published online 2016 Oct 1.
63. Nef HM, Wiebe J, Foin N, Blachutzik F, Dörr O, Toyloy S, et al. A new novolimus-eluting bioresorbable coronary scaffold: Present status and future clinical perspectives. *Int J Cardiol*. 2017 Jan 15;227:127-33.
64. Wiebe J, Bauer T, Dörr O, Möllmann H, Hamm CW, Nef HM, Implantation of a novolimus-eluting bioresorbable scaffold with a strut thickness of 100 µm showing evidence of self-correction. *EuroIntervention*. 2015 Jun;11(2):204.
65. Foin N, Lee R, Mattesini A, Caiazzo G, Fabris E, Kilic D, et al., Bioabsorbable vascular scaffold overexpansion: insights from in vitro post-expansion experiments. *EuroIntervention*. 2016;11(12):1389-99.
66. Verheye S, Ormiston JA, Stewart J, Webster M, Sanidas E, Costa R, Costa JR Jr, et al., A next-generation bioresorbable coronary scaffold system: from bench to first clinical evaluation: 6- and 12-month clinical and multimodality imaging results. *JACC Cardiovasc. Interv*. 2014;7(1):89-99.
67. Boeder NF, Koepp T, Dörr O, Bauer T, Mattesini A, Elsässer A, et al. A new novolimus-eluting bioresorbable scaffold for large coronary arteries: an OCT study of acute mechanical performance. *Int J Cardiol*. 2016 Oct 1;220:706-10.
68. Blachutzik F, Boeder N, Wiebe J, Mattesini A, Dörr O, Most A, et al. Overlapping implantation of bioresorbable novolimus-eluting scaffolds: an observational optical coherence tomography study. *Heart Vessels*. 2016 Dec 21.

69. Mattesini A, Boeder N, Valente S, Löblich K, Dörr O, Secco GG, et al. Absorb Vs DESolve: an optical coherence tomography comparison of acute mechanical performances. *EuroIntervention*. 12:566-73.
70. Nef H, Hauptmann K.E, Latib A, Costa RA, Marrison L, Tayloy S, et al. TCT-515 multi-center, post-marketing evaluation of the elixir DESolve® novolimus eluting bioresorbable coronary *stent* system: 6-month results from the DESolve PMCF study, 2015. *J. Am. Coll. Cardiol*. 66.
71. Nissen SE, Gurley JC, Grines CL, Booth DC, McClure R, Berk M, et al. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1991;84:1087-99.
72. Maheswaran B, Leung CY, Gutfinger DE, Nakamura S, Russo RJ, Hiro T, et al. Intravascular ultrasound appearance of normal and mildly diseased coronary arteries: correlation with histologic specimens. *Am Heart J*. 1995;130:976-86.
73. Costa JR Jr, Carlier SG, Costa R, Sano K, Kimura M, Tanaka K, et al. Ultra-sonografia intravascular na era dos *stents* farmacológicos. *Rev Bras Cardiol Invas*. 2006;14(2):163-7.
74. Nishimura RA, Edwards WD, Warnes CA, Reeder GS, Holmes DR Jr, Tajik AJ, et al. Intravascular ultrasound imaging: in vitro validation and pathologic correlation. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:145-54.
75. Rasheed Q, Dhawale PJ, Anderson J, Hodgson JM. Intracoronary ultrasound-defined plaque composition: computer-aided plaque characterization and correlation with histologic samples obtained during directional coronary atherectomy. *Am Heart J*. 129(4):631-7.
76. Bartorelli AL, Potkin BN, Almagor Y, Keren G, Roberts WC, Leon MB. Plaque characterization of atherosclerotic coronary arteries by intravascular ultrasound. *Echocardiography*. 1990;7:389-95.
77. Mota FM, Zanatta LG, Zanetini MT, Conti EP, Gottschall CAM, Sarmento-Leite REG. Uso do Ultrassom intracoronariano no diagnóstico e tratamento da cardiopatia isquêmica. *Rev Soc Cardiol Rio Gr Sul*. 2008;XVI(13):2-6.
78. Abizaid AS, Mintz GS, Abizaid A, Mehran R, Lansky AJ, Pichard AD, et al. One-year follow-up after intravascular ultrasound assessment of moderate left main coronary artery disease in patients with ambiguous angiograms. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:707-15.

79. Abizaid AS, Mintz GS, Mehran R, Abizaid A, Lansky AJ, Pichard AD, et al. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty was not performed based on intravascular ultrasound findings: importance of lumen dimensions. *Circulation*. 1999;100:256-61.
80. Briguori C, Anzuini A, Airolidi F, Gimelli G, Nishida T, Adamian M, et al. Intravascular ultrasound criteria for the assessment of the functional significance of intermediate coronary artery stenoses and comparison with fractional flow reserve. *Am J Cardiol*. 2001;87:136-41.
81. Koo BK, Yang HM, Doh JH, Choe H, Lee SY, Yoon CH, et al. Optimal intravascular ultrasound criteria and their accuracy for defining the functional significance of intermediate coronary stenosis of different locations. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011 Jul; 4(7):803-11.
82. Stone G, Maehara A, Lansky AJ, Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364(3):226-35.
83. Chemarin-Alibelli MJ, Pieraggi MT, Elbaz M, Carrié D, Fourcade J, Puel J, et al. Identification of coronary thrombus after myocardial infarction by intracoronary ultrasound compared with histology of tissues sampled by atherectomy. *Am J Cardiol*. 1996;77:344-9.
84. Jain A, Ramee SR, Mesa J, Collins TJ, White CJ. Intracoronary thrombus: Chronic urokinase infusion and evaluation with intravascular ultrasound. *Cath Cardiovasc Diag*. 1992;26:212-4.
85. Roy P, Steinberg DH, Sushinsky SJ, Okabe T, Pinto Slottow TL, Kaneshige K, et al. The potential clinical utility of intravascular ultrasound guidance in patients undergoing percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Eur Heart J*. 2008 Aug;29(15):1851-7.
86. Singh V, Badheka AO, Arora S, Panaich SS, Nileshekumar J, Patel N, et al. Comparison of in hospital mortality, length of hospitalization, costs, and vascular complications of percutaneous coronary interventions guided by ultrasound versus angiography. *Am J Cardiol*. 2015;115(10):1357-66.
87. Kosonen P, Vikman S, Jensen LO. Intravascular ultrasound assessed incomplete stent apposition and stent fracture in stent thrombosis after bare metal versus drug-eluting stent treatment the Nordic Intravascular Ultrasound Study (NIVUS). *Int J Cardiol*. 2013 Sep 30;168(2):1010-6.

88. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association TaskForce on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012 Feb 15;79(3):453-95.
89. Mintz GS, Hoffmann R, Mehran R, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, et al. In-stent restenosis: the Washington Hospital Center experience. *Am J Cardiol.* 1998;81:7E-13E.
90. Castagha MT, Mintz GS, Leiboff BO, Ahmed JM, Mehran R, Satler LF, et al. The contribution of “mechanical problems to in-stent restenosis: An intravascular ultrasonographic analysis of 1090 consecutive in-stent restenosis lesions. *Am Heart J.* 2001;142:971-10.
91. Lin ZZ, Chang WT, Chiang CY, Chen ZC, Ku PM IVUS-Guided Implantation of Bioresorbable Vascular Scaffolds for Very Late Paclitaxel Stent Thrombosis. *Acta Cardiol Sin.* 2017 Jan;33(1):92-5.
92. Hildebrandt HA, Patsalis PC, Al-Rashid F, Neuhäuser M, Rassaf T, Heusch G, et al. Quantification and characterisation of released plaque material during bioresorbable vascular scaffold implantation into right coronary artery lesions by multimodality intracoronary imaging. *EuroIntervention.* 2016 Dec 20;12(12):1481-9.
93. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Apr;37(5):1478-92.
94. Rogers JH, Lasala JM. Coronary artery dissection and perforation complicating percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol.* 2004 Sep;16(9):493-9.
95. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation.* 2007 May 1;115(17):2344-51.
96. Serruys PW, Onuma Y, Ormiston JA, de Bruyne B, Regar E, Dudek D, et al. Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus drug-eluting vascular scaffold for treatment of de novo coronary artery stenosis: six-month clinical and imaging outcomes. *Circulation.* 2010 Nov 30;122(22):2301-12.

97. Gutiérrez-Chico JL, Serruys PW, Girasis C, Garg S, Onuma Y, Brugaletta S, et al. Quantitative multi-modality imaging analysis of a fully bioresorbable *stent*: a head-to-head comparison between QCA, IVUS and OCT. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012 Mar;28(3):467-78.
98. Diletti R, Farooq V, Girasis C, Bourantas C, Onuma Y, Heo JH, et al. Clinical and intravascular imaging outcomes at 1 and 2 years after implantation of absorb everolimus eluting bioresorbable vascular scaffolds in small vessels. Late lumen enlargement: does bioresorption matter with small vessel size? Insight from the ABSORB cohort B trial. *Heart*. 2013 Jan;99(2):98-105.
99. Brugaletta S, Gomez-Lara J, Serruys PW, Farooq V, van Geuns RJ, Thuesen L, et al. Serial in vivo intravascular ultrasound-based echogenicity changes of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold during the first 12 months after implantation insights from the ABSORB B trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011 Dec;4(12):1281-9.
100. Abizaid A, Costa RA, Schofer J, Ormiston J, Maeng M, Witzenbichler B, et al. Serial Multimodality Imaging and 2-Year Clinical Outcomes of the Novel DESolve Novolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffold System for the Treatment of Single de Novo Coronary Lesions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Mar 28;9(6):565-74.
101. Capodanno D, Gori T, Nef H, Latib A, Mehilli J, Lesiak M, 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*. 2015;10:1144-53.
102. Tanaka A, Latib A, Kawamoto H, Jabbour RJ, Sato K, Miyazaki T, et al. Clinical outcomes of a real-world cohort following bioresorbable vascular scaffold implantation utilising an optimised implantation strategy. *EuroIntervention*. 2017 Feb 20;12(14):1730-7.
103. Saad M, Abdin A, Thiele H, Desch S, Ibrahimi P, Wikstroem G, et al. Bioresorbable vascular scaffolds in a real-world patient population-results from a mid-term angiographic follow-up. *J Interv Cardiol*. 2016 Aug;29(4):341-7.
104. Gori T, Schulz E, Hink U, Kress M, Weiers N, Weissner M, et al. Clinical, angiographic, functional, and imaging outcomes 12 months after implantation of drug-eluting bioresorbable vascular scaffolds in acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015 May;8(6):770-7.

105. Yamaç AH, Yıldız A, Nasifov M, Taştan A, Bashirov N, Göktekin Ö. Clinical and angiographic outcomes at more than 1 year after treatment of chronic total occlusions with the everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2016 Dec;44(8):647-55.
106. Gao R, Yang Y, Han Y, Huo Y, Chen J, Yu B, et al. ABSORB China Investigators. Bioresorbable vascular scaffolds versus metallic *stents* in patients with coronary artery disease: ABSORB China trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:2298-2309.
107. Meneguz-Moreno RA, Costa JR Junior, Moscoso FA, Staico R, Tanajura LF, Centemero MP, et al. Long-Term Follow-Up of Patients after Percutaneous Coronary Intervention with Everolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold. *Arq Bras Cardiol.* 2017 Jan 9:0.
108. Sorrentino S, Giustino G, Mehran R, Kini AS, Sharma SK, Faggioni M, et al. Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds versus Metallic Everolimus-Eluting *Stents*: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Apr 12.
109. Collet C, Asano T, Miyazaki Y, Tenekecioglu E, Katagiri Y, Sotomi Y, et al. Late thrombotic events after bioresorbable scaffold implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J.* 2017 Apr 18.
110. Haude M, Ince H, Kische S, Abizaid A, Tölg R, Alves Lemos P, et al. Sustained safety and clinical performance of a drug-eluting absorbable metal scaffold up to 24 months: pooled outcomes of BIOSOLVE-II and BIOSOLVE-III. *EuroIntervention.* 2017 May 16.
111. Gunes HM, Gokdeniz T, Kizilirmak Yilmaz F, Demir GG, Guler E, Babur Guler G, et al. Real-life data regarding acute procedural success and 1-year clinical outcome of desolve bioresorbable scaffolds. *J Interv Cardiol.* 2017 Apr 25.
112. Zuin M, Rigatelli G, Scaranello F, Rinuncini M, Picariello C, D'Elia K, et al. Follow-up of coronary artery patency after implantation of bioresorbable coronary scaffolds: The emerging role of magnetic coronary artery imaging. *Cardiovasc Revasc Med.* 2017 Feb 7.
113. Rizik DG, Hermiller JB, Kereiakes DJ. Bioresorbable vascular scaffolds for the treatment of coronary artery disease: Clinical outcomes from randomized controlled trials. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016 Nov;88(S1):21-30.

114. Collet C, Asano T, Sotomi Y, Cavalcante R, Miyazaki Y, Zeng Y, et al. Early, late and very late incidence of bioresorbable scaffold thrombosis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies. *Minerva Cardioangiol.* 2017 Feb;65(1):32-51.
115. Campostrini T, Costa Jr R, Abizaid A, Chamié D, Veloso e Silva M, et al. Comparação da Retração Aguda do *Stent* Entre o Suporte Vascular Bioabsorvível Eluidor de Everolimus e Dois Diferentes *Stents* Metálicos Farmacológicos. *RBCI.* 2013;21(4):326-31.
116. Kraak RP, Hassell ME, Grundeken MJ, Koch KT, Henriques JP, Piek JJ, et al. Initial experience and clinical evaluation of the Absorb bioresorbable vascular scaffold (BVS) in real-world practice: the AMC Single Centre Real World PCI Registry. *EuroIntervention.* 2015 Feb;10(10):1160-8.