

**INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
ENTIDADE ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

Guilherme Barreto Gameiro Silva

**REPAração tecidual em pacientes submetidos à Intervenção coronária
percutânea com stent eluidor de siRolimus e polímero bioabsorvível:**

Avaliação seriada através da tomografia de coerência óptica

(Estudo REPAIR)

São Paulo

2022

Guilherme Barreto Gameiro Silva

**REPAração tecidual em pacientes submetidos à Intervenção coronária
percutânea com stent eluidor de siRolimus e polímero bioabsorvível:**

Avaliação seriada através da tomografia de coerência óptica
(Estudo REPAIR)

Versão original

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. José de Ribamar Costa Junior

São Paulo

2022

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

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Guilherme Barreto Gameiro

REPAração tecidual em pacientes submetidos à Intervenção coronária percutânea com stent eluidor de sirolimus e polímero bioabsorvível: Avaliação seriada através da tomografia de coerência óptica (Estudo REPAIR) Guilherme Barreto Gameiro Silva. – São Paulo, 2022.

Tese (doutorado)-Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Universidade de São Paulo
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. José de Ribamar Costa Junior

Descritores: 1. Stents Farmacológicos. 2. Sirolimo 3. Trombose. 4. Sangramento. 5. Tomografia de Coerência Óptica. 6. Cicatrização.

USP/IDPC/Biblioteca/112/22

DEDICATÓRIA

Aos meus amados pais, Marília e José Antonio, por todos os sacrifícios em prol da educação dos filhos. Minha mãe, minha melhor amiga. Meu pai, meu maior exemplo. Exercem a medicina com amor e retidão. Sou grato pelo amor incondicional, pelo lar respeitoso em que fui criado e pelos valores que pretendo orgulhosamente passar para as gerações seguintes.

À minha esposa Manoela, refúgio de equilíbrio durante esta jornada. O amor da minha vida.

Ao meu querido irmão Gustavo, companheiro com quem compartilho o amor de uma família unida e carinhosa. Um amigo que mesmo de longe me incentiva e torce pelo meu sucesso.

Aos meus amados avós Aryette, Maria Lucy, Ivo e José Batista (vô Juquinha), que transmitiram aos filhos e netos valores inquestionáveis. Sou grato pelas carinhosas lembranças da infância. São responsáveis diretos por todas as minhas conquistas. Saudades e gratidão eterna.

À minha querida dinda Marisa, minha segunda mãe. As lembranças de amor e de carinho permanecerão sempre vivas no meu coração.

À Deus, que me acompanha nesta caminhada.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José de Ribamar Costa Jr., meu orientador e amigo, exemplo de amor à profissão. Consegue aliar com mestria capacidade técnica e desenvolvimento científico.

Ao amigo, Daniel Chamié, inspiração pessoal para a busca pelo conhecimento. Pesquisador apaixonado, certamente um dos maiores especialistas no tema abordado nesta dissertação.

Ao amigo Rômulo Torres, por todo companheirismo durante esta jornada.

Ao amigo Cleverson Zukowski, pelo exemplo profissional e pessoal.

Ao Prof. Dr. Ricardo Costa, que acreditou no meu potencial desde o início da minha formação em Cardiologia Intervencionista.

Ao Prof. Dr. Alexandre Abizaid, referência mundial em Cardiologia Intervencionista, responsável pela minha primeira oportunidade profissional e a quem tenho profundo respeito e admiração.

Ao Prof. Dr. Fausto Feres, pela preocupação com o aprendizado, pelos conselhos contundentes e pelos dias em que discutimos futebol entre uma angioplastia e outra.

Ao Prof. Dr. Sérgio Braga, pelo apoio incondicional e pelo cuidado paternal com seus residentes.

Aos cardiologistas clínicos Prof. Dr. Luiz Fernando Tanajura, Prof^{ta}. Dra. Marinella Centemero e Prof^{ta} Dra. Áurea Chaves pelo exemplo de cuidado com os pacientes.

Aos amigos de residência Emerson e Rafael Moreno, por trilharmos essa caminhada juntos.

Aos amigos Guilherme Sbalqueiro, Guilherme Ueda, Heitor de Almeida, Ismael Zanardini, Leonardo Bibas, Rodrigo Koga e Ricardo Siqueira, irmãos que a vida me deu. Companheiros sempre presentes em todos os momentos importantes da minha caminhada.

Às amigas Patrícia, Mayra e Renata, pelas horas de prosa e pelo tempo dedicado à organização deste estudo.

À empresa Scitech Medical, em especial à Juliana Castro, por terem viabilizado o estudo.

Aos pacientes que se propuseram a participar deste estudo, razão maior da busca pelo conhecimento.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas. Diretrizes para apresentação de Diretrizes e Teses da USP – Parte IV (Vancouver); 3ª edição – São Paulo: 2016. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima Dos Santos, Maria Marta Nascimento, Suely Campos Cardoso.

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

SUMÁRIO

Lista de Símbolos	
Lista de Abreviaturas	
Lista de Figuras	
Lista de Tabelas	
Resumo	
Abstract	
1	INTRODUÇÃO.....2
1.1	Endotelização dos stents farmacológicos.....3
1.2	Papel da Tomografia de Coerência Óptica (TCO) na avaliação da endotelização dos stents farmacológicos.....3
2	HIPÓTESE.....8
3	OBJETIVO.....10
3.1	Objetivo do estudo.....10
3.2	Desfechos do estudo.....10
3.2.1	Desfecho primário.....10
3.2.2	Desfechos secundários.....10
4	METODOLOGIA.....12
4.1	Coleta de dados e tratamento estatístico.....12
4.2	Desenho do estudo e seleção de pacientes.....12
4.3	População do estudo.....12
4.3.1	Critérios de inclusão.....13
4.3.1.1	Critérios gerais de inclusão.....13
4.3.1.2	Critérios angiográficos de inclusão.....14
4.3.2	Critérios de exclusão.....14
4.3.2.1	Critérios gerais de exclusão.....14
4.3.2.2	Critérios angiográficos de exclusão.....15
4.4	Intervenção Coronária Percutânea.....15
4.5	Medicamentos de uso obrigatório pelos participantes do estudo.....16
4.5.1	Aspirina.....16
4.5.2	Clopidogrel.....16
4.5.3	Outros medicamentos.....17

4.6	Metodologia para avaliação da análise coronária quantitativa.....	17
4.7	Metodologia para avaliação da tomografia de coerência óptica.....	18
4.8	Análise estatística.....	19
4.9	Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.....	20
5	RESULTADOS.....	22
5.1	Dados demográficos.....	22
5.2	Resultados da Angiografia Coronária Quantitativa (ACQ).....	22
5.3	Resultados da Tomografia de Coerência Óptica.....	23
6	DISCUSSÃO.....	31
6.1	Considerações iniciais.....	31
6.2	Evolução dos stents farmacológicos.....	31
6.3	Stents farmacológicos com polímeros bioabsorvíveis.....	34
6.4	Espessura das hastes.....	36
6.5	Stent eluidor de <i>sirolimus</i> com polímero bioabsorvível – Inspiron.....	38
6.6	O papel da Tomografia de Coerência Óptica na compreensão da trombose de stent....	40
6.7	Terapia de dupla antiagregação plaquetária.....	42
6.8	Endotelização dos stents eluidores de <i>sirolimus</i>	45
6.9	Endotelização vs. Cobertura tecidual avaliada pela TCO.....	49
6.10	Limitações.....	51
7	CONCLUSÕES E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS.....	54
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%DE	Percentual do diâmetro de estenose
AAS	Ácido acetilsalicílico
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
ACQ	Angiografia coronária quantitativa
AHA	<i>American Heart Association</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CCS	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CD	Coronária direita
Col.	Colaboradores
CRM	Cirurgia de revascularização miocárdica
Cx	Circunflexa
DA	Descendente anterior
DAC	Doença arterial coronária
DCV	Doenças cardiovasculares
DLM	Diâmetro luminal mínimo
DP	Desvio padrão
EUA	Estados Unidos da América
FD-OCT	<i>Frequency Domain - Optical Coherence Tomography</i>
HNI	Hiperplasia neointimal
IAM	Infarto agudo do miocárdio
ICP	Intervenção coronária percutânea
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
M	mês(es)
Máx	Máximo
Mín	Mínimo
n	Número de pacientes
OMS	Organização Mundial de Saúde
PDLLGA	<i>poly-DL-lactic-co-glycolic acid</i>
PLLA	<i>poli-L-lactic acid</i>
RNM	Ressonância nuclear magnética
SCA	Síndrome coronária aguda

SF	Stent farmacológico
TAPD	Terapia antiplaquetária dupla
TCE	Tronco da coronária esquerda
TCLE	Termo de consentimento livre esclarecido
TCO	Tomografia de coerência óptica
USIC	Ultrassonografia intracoronária

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma do estudo.....	13
Figura 2 - Classificação da haste do stent de acordo com a posição em relação à parede do vaso.....	19
Figura 3 - Desfecho primário – Avaliação seriada da cobertura tecidual pela hiperplasia neointimal a da taxa de má aposição das hastes do stent avaliados pela Tomografia de Coerência Óptica.....	28
Figura 4 - Desfechos secundários – Área de HNI, % de obstrução pela HNI e espessura da HNI avaliados pela tomografia de coerência óptica.....	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Comparação entre os principais métodos de imagem intracoronária.....	6
Tabela 2 -	Dados demográficos.....	24
Tabela 3 -	Análise morfológica de base.....	25
Tabela 4 -	Análise coronária quantitativa pré-procedimento.....	25
Tabela 5 -	Análise coronária quantitativa pós-procedimento.....	26
Tabela 6 -	Análise coronária quantitativa no seguimento (1, 2 e 3 meses).....	27
Tabela 7 -	Dados pareados da tomografia de coerência óptica (1, 2 e 3 meses).....	29
Tabela 8 -	Dados da tomografia de coerência óptica – desfechos de eficácia.....	29
Tabela 9 -	Matriz de tamanhos dos dispositivos em investigação.....	39

RESUMO

SILVA, GBG. REPAração tecidual em pacientes submetidos à Intervenção coronária percutânea com stent eluidor de sirolimus e polímero bioabsorvível: Avaliação seriada através da tomografia de coerência óptica (estudo REPAIR). [Tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada à Universidade de São Paulo; 2022.

Ainda que os stents de primeira geração tenham efetivamente alcançado seu objetivo principal relacionado à eficácia, reduzindo os índices de reestenose em virtualmente todos os tipos de lesões e cenários clínicos, sua segurança é limitada pela biocompatibilidade subótima dos polímeros, pela endotelização tardia e pela toxicidade local dos fármacos. Os stents de novas gerações passaram por uma série de aprimoramentos, passando a apresentar hastes mais finas, polímeros mais biocompatíveis ou até mesmo bioabsorvíveis e algumas mudanças nas doses e na cinética de liberação dos fármacos. O stent Inspiron® (*Scitech Medical™*) compreende uma plataforma metálica de Cromo-Cobalto com hastes finas (75 μ m), coberta em sua face abluminal por polímero bioabsorvível (PLLA + PLGA) e que libera uma baixa dose de sirolimus (80% da dose em 30 dias). Nosso objetivo é documentar o padrão de cobertura tecidual das hastes do stent Inspiron® através da avaliação seriada com tomografia de coerência óptica (TCO). Nossa hipótese é que stents com hastes finas e com polímeros bioabsorvíveis apresentam cobertura tecidual mais rápida e de forma homogênea. O REPAIR é um estudo prospectivo, multicêntrico que incluiu 68 pacientes tratados com o stent Inspiron®, divididos consecutivamente em 3 grupos. O primeiro grupo realizou reestudo com TCO após 3 meses, o segundo após 2 meses e o terceiro após 1 mês. O desfecho primário foi a comparação entre o percentual de hastes cobertas pela neointima nos diferentes tempos pré-determinados. Análises angiográficas e de TCO foram realizados em um *corelab* independente, cego em relação ao tempo em que o reestudo foi realizado. A média de idade da população foi de 59,5 anos, 41,2% sendo diabéticos e 29,4% apresentando-se com síndrome coronária aguda. Foram tratadas 72 lesões em 68 pacientes. Os resultados angiográficos mostraram que o diâmetro médio e o comprimento médio das lesões foram $2,88 \pm 0,44$ mm e $12,86 \pm 6,72$ mm respectivamente. A perda luminal tardia, com 1 mês foi de 0,03 mm, com 2 meses foi 0,04 mm e com 3 meses foi 0,14 mm. Em relação ao desfecho primário avaliado pela TCO, $90,41 \pm 8,8\%$ das hastes estavam cobertas após 1 mês, $93,96 \pm 8,73\%$ após 2 meses e $97,21 \pm 3,03\%$ após 3 meses ($p =$

0,042). A espessura da hiperplasia neointimal foi de 60 ± 30 mm no 1º mês, 90 ± 50 mm no 2º mês e 120 ± 50 mm no 3º mês, demonstrando que a cicatrização ocorreu de forma homogênea e controlada nos primeiros 3 meses enquanto a média de obstrução pela hiperplasia neointimal foi de 4,45%, 6,95% e 10,11% e a área de hiperplasia neointimal foi de 0,59%, 0,85% e 1,13% após 1, 2 e 3 meses respectivamente. Os stents de nova geração alcançaram altos índices de eficácia e segurança com baixas taxas de desfechos negativos a médio e a longo prazo. Nesta análise preliminar, o stent Inspiron® mostrou um ótimo padrão de cicatrização precoce com > 90% das hastas cobertas por tecido neointimal no primeiro mês e com praticamente todas as hastas cobertas no terceiro mês. Os dados deste estudo servirão como base para formulação de ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia e segurança da intervenção coronária percutânea em pacientes submetidos ao implante de stents de nova geração e tempo de dupla antiagregação abreviado.

Palavras-chave: Stents Farmacológicos. Sirolimo. Trombose. Sangramento. Tomografia de Coerência Óptica. Cicatrização.

ABSTRACT

SILVA, GBG. Serial assessment of coronary artery healing of a biodegradable polymer drug-eluting stent at 1, 2 and 3 months by Optical Coherence Tomography (OCT) – REPAIR TRIAL. [Thesis]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada à Universidade de São Paulo; 2022.

Although first-generation drug-eluting stents (DES) have effectively achieved their main goal, reducing restenosis across virtually all lesions and patients' subsets, their safety has been limited by suboptimal polymer biocompatibility, delayed stent endothelialization, and local drug toxicity, which ultimately prompted the development of new generation DES, carrying biocompatible or even biodegradable polymers. Prevention of major bleeding may represent an important step in improving outcomes by balancing safety and efficacy in the contemporary treatment of coronary lesions. Bleeding events have been systematically identified as a critical endpoint for the assessment of the safety of new devices and interventional therapies. We sought to assess the vessel-healing pattern of Inspiron™ (*Scitech Medical*™) DES using serial optical coherence tomography (OCT) evaluation, assuming the hypothesis that thin-strut, biodegradable DES promote a faster healing, with very early strut coverage. The REPAIR TRIAL is a prospective, open-label, multicentre, single-arm, study conducted at four Brazilian sites that included 68 patients who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) guided by OCT. These patients were consecutively assigned into 3 groups. The first group had its angiographic and OCT imaging follow-up performed after 3 months, the second group after 2 months and the third group after 1 month. Demographic analysis showed homogeneity between the predetermined groups and 70.6% of the patients recruited were male. Mean age was $59,5 \pm 8.78$ years, 41.2% had type 2 diabetes and 29.4% presented with acute coronary syndrome. A total of 72 lesions were treated and 1.06 stent was implanted per patient. Pre-procedure Quantitative coronary angiography (QCA) data show that mean vessel diameter and mean lesion length before implantation were 2.88 ± 0.44 mm and 12.86 ± 6.72 mm respectively ($p = 0.962$). QCA at 1, 2 and 3-month follow-up shows late lumen loss, a secondary endpoint of this study, as 0.03 ± 0.06 mm in the first month, 0.04 ± 0.07 mm in the second month and 0.14 ± 0.24 mm in the third month. OCT assessment showed that stent struts coverage, the primary outcome of this study, occurred in 90.41% of stent struts after one month, 93.96% of the struts

analyzed after two months and in 97.21% after three months. ($p=0.042$). The median NIH thickness over covered struts was 0.06, 0.09, and 0.12 mm after 1, 2 and 3 months, whereas mean NIH obstruction was 4.45%, 6.95% and 10.11% and neointimal hyperplasia area was 0.59%, 0.85% and 1.13% at 1, 2, and 3 months, respectively. Current generation DES achieved a high degree of safety and efficacy, with very low rates of negative events at mid to long term follow-up. The Inspiron™ DES showed an optimal pattern of early healing with >90% of the struts covered by neointimal in the first month and with almost all struts covered by the third month. Current data will serve as a basis for randomized controlled trials assessing the efficacy and safety of PCI in patients undergoing abbreviated DAPT after this DES implantation.

Keywords: Drug Eluting Stents. Sirolimus. Thrombosis. bleeding. Optical Coherence Tomography. Healing.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Um dos grandes desafios da cardiologia intervencionista atual é realizar o tratamento da doença arterial coronária de forma eficaz sem descuidar da segurança, prevenindo fenômenos trombóticos sem aumentar a ocorrência de sangramentos graves. Os eventos hemorrágicos foram sistematicamente identificados como um fator crucial para a avaliação da segurança dos medicamentos nos grandes ensaios clínicos randomizados e são um aspecto fundamental na avaliação de novos dispositivos e terapias intervencionistas ⁽¹⁾.

Embora saiba-se que preditores clínicos como a retirada precoce da terapia antiplaquetária desempenham um papel fundamental na determinação da probabilidade de trombose tardia do stent farmacológico, os preditores morfométricos e histológicos que se relacionam significativamente com a trombose tardia permanecem incertos.

Acredita-se que a segurança destes dispositivos, em sua primeira geração (Cypher e Taxus), foi limitada por múltiplos fatores, sendo estes divididos em três grupos. O primeiro relaciona-se ao dispositivo em si, exemplificada pela biocompatibilidade dos polímeros abaixo do ideal, a espessura das hastes metálicas (>100 µm) e a potencial toxicidade local do fármaco antiproliferativo, em particular do paclitaxel.

O segundo relaciona-se ao procedimento e às técnicas de angioplastia implementadas. O tratamento subótimo envolve a má expansão, a má aposição das hastes e a perda geográfica da lesão-alvo. A complexidade da angioplastia (ex. bifurcações, lesões ostiais) e o comprimento total dos stents implantados também devem ser levados em consideração.

Por último estão os fatores relacionados ao paciente, como insuficiência renal, lesões em bifurcação, disfunção ventricular, diabetes *melittus* e o abandono precoce da terapia de dupla antiagregação plaquetária, sendo este o fator mais importante.

A identificação dos fatores relacionados ao dispositivo levou ao desenvolvimento de stents farmacológicos de nova geração, com polímeros mais biocompatíveis ou mesmo biodegradáveis ^(2, 3). Outros aperfeiçoamentos incluem o desenvolvimento de plataformas mais modernas (melhor capacidade de liberação, radiopacidade, flexibilidade e força radial), o uso de novos agentes antiproliferativos e menores doses de fármacos antiproliferativos já aprovados. Análises subsequentes comparando stents farmacológicos de primeira e de nova geração demonstraram taxas mais baixas de trombose de stent ao longo do tempo não sendo possível, porém, determinar se todos os stents farmacológicos de nova geração poder-se-iam beneficiar de regimes mais curtos de dupla terapia antiplaquetária ⁽⁴⁻⁶⁾.

1.1 Endotelização dos stents farmacológicos

Estudos experimentais em modelos animais e análises *post-mortem* de stents farmacológicos de primeira geração implantados em humanos demonstram uma resposta endotelial de “injúria e reparação tecidual” ao implante do stent. Nas primeiras 24 horas ocorre deposição local de plaquetas e fibrina associadas a infiltração de neutrófilos. Células inflamatórias crônicas também são observadas precocemente e podem persistir indefinidamente. Os depósitos de fibrina se organizam e as células musculares lisas são reconhecidas na neointima emergente por 2 semanas. Uma camada neointimal compacta, contendo células musculares lisas em uma matriz extracelular de proteoglicano / colágeno que recobre os stents, pode ser identificada a partir do primeiro mês.

O endotélio desempenha um papel importante na prevenção do depósito de trombos e os procedimentos de revascularização percutânea invariavelmente produzem lesão endotelial significativa. O tempo necessário para estabelecer a endotelização completa após intervenção coronária percutânea em humanos é desconhecido e, baseado em pequenos estudos em modelos animais, acreditava-se que ocorria a partir do terceiro mês. Embora a cicatrização arterial possa ocasionar reestenose quando o crescimento neointimal é excessivo, uma proliferação neointimal rica em células musculares lisas provavelmente fornece proteção contra a trombose tardia por isolar os componentes trombogênicos nas camadas subjacentes (stent metálico, núcleo lipídico, fibrina) do lúmen arterial.

Um achado morfológico recorrente em pacientes que sofreram trombose tardia é a cicatrização neointimal incompleta, que ocorre devido ao atraso no desenvolvimento de uma camada endotelial com células musculares lisas e matriz extracelular que recubram completamente as estruturas do stent. A cobertura neointimal incompleta é o mais importante preditor morfométrico nos casos de trombose tardia ^(7, 8). Além disso, a presença de >30% de hastes não cobertas foi identificada como um fator fortemente preditor de trombose após o implante de stents farmacológicos ⁽⁹⁾.

1.2 Papel da Tomografia de Coerência Óptica (TCO) na avaliação da endotelização dos stents farmacológicos

Em meados da década de 90, quando os stents coronários estavam sob suspeita devido às altas taxas de trombose aguda e subaguda e os anticoagulantes orais faziam parte da terapia

medicamentosa adjunta, com suas complicações hemorrágicas, Colombo et al.,⁽¹⁰⁾ demonstraram que, apesar dos resultados angiográficos satisfatórios (<20% de estenose residual), apenas 30% dos stents implantados estavam adequadamente expandidos quando avaliados pelo ultrassom intracoronário (USIC).

Após a pós-dilatação com balões não complacentes guiada pelo USIC, expansão total e completa aposição das hastes eram atingidos em 96% dos procedimentos. Essa estratégia resultou em taxas muito baixas de trombose aguda (0,6%) e trombose subaguda (0,3%), eliminando a necessidade de anticoagulação sistemática e consolidando o uso dos stents coronários para o tratamento da doença arterial coronária⁽¹⁰⁾. Apesar da ausência de estudos randomizados com poder estatístico adequado para demonstrar que realizar a intervenção coronária guiada por imagem intracoronária pode melhorar os desfechos clínicos, quatro metanálises contemporâneas sugerem que a angioplastia guiada por imagem pode reduzir trombose de stent, infarto do miocárdico, nova revascularização de lesão alvo e mortalidade, quando comparada com a angioplastia guiada por angiografia isoladamente⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

A recente introdução da TCO na prática da cardiologia intervencionista tem fornecido uma compreensão diferenciada das microestruturas vasculares e das respostas desencadeadas pelo implante do stent. Comparada à angiografia, as informações do lúmen fornecidas pela TCO não são afetadas pelo ângulo da projeção ou pela morfologia do vaso, como angulações, calcificação, distribuição difusa da placa e gravidade da lesão. Além disso, a TCO é superior à angiografia para avaliar a distribuição da calcificação e as características teciduais da placa aterosclerótica. A avaliação complementar com a TCO durante a intervenção coronária percutânea também é útil para determinar o tamanho do stent, guiar o perfeito posicionamento do dispositivo e confirmar a boa aposição e a expansão do stent, evitando perda geográfica significativa e avaliando a presença de dissecação de bordas. Estes critérios, quando não observados, são fortes preditores de reestenose e de trombose de stent e podem ser facilmente corrigidos com procedimentos adicionais quando precisamente reconhecidos.

Comparada ao ultrassom intracoronário (USIC), a TCO tem resolução dez vezes maior (Tabela 1) e com menos artefatos, resultado da utilização de luz próxima ao espectro infravermelho (comprimentos de onda central que variam de 1.250 a 1.350 mm), no lugar do ultrassom para gerar as imagens transversais. Esta vantagem da TCO tem sido aplicada com sucesso na avaliação da placa aterosclerótica (incluindo fibroateroma de capa fina e distribuição de agregados de macrófagos na lesão culpada), na otimização da intervenção coronária, com excelente visualização da expansão e da aposição das hastes e na avaliação da cobertura tecidual

no seguimento tardio, fornecendo informações relevantes para o manejo dos pacientes pós angioplastia e para o desenvolvimento de novos dispositivos. Estas inovações introduzem uma nova era na imagem coronária intravascular.

Um dos tópicos relacionados à cardiologia intervencionista que vem sendo debatidos na atualidade é a trombose de stent. Está claro que este evento é multifatorial, envolvendo a descontinuação prematura da terapia de dupla antiagregação plaquetária, a má expansão e má aposição das hastes do stent, reações inflamatórias locais, reações de hipersensibilidade e a endotelização incompleta das estruturas metálicas.

Os stents não-farmacológicos desenvolvem uma cobertura tecidual circunferencial, com média de espessura neointimal próxima a 500 μm , podendo ser adequadamente identificada pelo USIC e até mesmo pela angiografia. Os stents farmacológicos, com o intuito de melhorar sua eficácia, reduzindo as taxas de reestenose, retardam a endotelização e previnem a resposta hiperproliferativa, fazendo com que a perda luminal tardia para este tipo de stent passasse a ser próxima a 0,1 mm. Em última análise, a cobertura tecidual deixou de ser detectável tanto pela angiografia quanto pelo USIC. Desta forma, a TCO, com sua poderosa resolução capaz de examinar as estruturas microvasculares com riqueza de detalhes, se tornou o padrão-ouro para avaliação da cobertura tecidual pós-intervenção coronária percutânea *in vivo*.

Tabela 1 - Comparação entre os principais métodos de imagem intracoronária.

	TD-TCO	FD-TCO	OFDI	USIC
Base da Tecnologia	Time-domain	Fourier-Domain	Swept-source	N/A
Fonte de Energia	Laser em Pulsos	Laser de varredura	Laser de varredura	Ultrassom
Comprimento de Onda Central	1,3 μm	1,25 – 1,37 μm	1,3 μm	20 – 45 MHz
Resolução				
Axial	15 – 20 μm	10 – 20 μm	< 20 μm	100 – 200 μm
Lateral	25 – 30 μm	15 – 20 μm	25 – 30 μm	200 – 300 μm
Penetração Tecidual	1 – 2 mm	1 – 3 mm	1 – 3 mm	10 mm
Campo de Varredura Máximo	6,8 mm	10 mm	9 mm	15 mm
Linhas A por frame	M2: 200 linhas/frame M3: 240 linhas/frame	500 linhas/frame	512 linhas/frame	N/A
Velocidade de Aquisição de Frames	M2: 15,6 frames/s M3: 20 frames/s	180 frames/s	160 frames/s	30 frames/s
Velocidade de Tração	M2: 1 – 2 mm/s M3: 1 – 3 mm/s	18 – 36 mm/s	5 – 40 mm/s	0,5 – 1,0 mm/s
Cateter – Perfil de Cruzamento (diâmetro máximo no transdutor)	ImageWire™ 1,4 F (0,019")	Dragonfly Optis™ 2,7 F (0,035")	Fastview™ 2,6 F (0,034")	Opticross™ 2,6 F (0,034") Revolution™ 3,2 F (0,042") Eagle Eye Gold™ 3,5 F (0,05")

μm : micrometro; mm: milímetro; TM: trade mark; TD-TCO: tronco da coronária esquerda no domínio do tempo; FD-TCO: tronco da coronária esquerda no domínio da frequência; OFDI: *Optical Frequency Domain Imaging*; USIC: ultrassonografia intracoronária.

Fonte: Adaptado de Koganti et al. ⁽¹⁵⁾

2 HIPÓTESE

2 HIPÓTESE

A hipótese desta investigação é a de que stents farmacológicos de nova geração, de hastes finas, com polímero bioabsorvível, que carregam baixas doses de sirolimus (Inspiron), promovem cicatrização rápida, com cobertura tecidual muito precoce.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVO

3.1 Objetivo do estudo

Avaliar o tempo de reparação tecidual e o grau de cobertura das hastes do stent Inspiron® (stent farmacológico de hastes finas, com polímero bioabsorvível e eluidor de baixas doses de sirolimus) nos primeiros três meses após o implante.

3.2 Desfechos do estudo

3.2.1 Desfecho primário

- Comparação entre os percentuais de hastes recobertas após 1, 2 e 3 meses do procedimento, avaliadas por tomografia de coerência óptica.

3.2.2 Desfechos secundários

- Comparação entre as espessuras médias da cobertura das hastes após 1, 2 e 3 meses do procedimento, através da angiografia coronária quantitativa;
- Comparação entre os percentuais de obstrução pela cobertura das hastes após 1, 2 e 3 meses do procedimento, através da tomografia de coerência óptica;
- Comparação das áreas de cobertura das hastes após 1, 2 e 3 meses do procedimento através da tomografia de coerência óptica;
- Comparação das perdas luminais tardias intrastent após 1, 2 e 3 meses do procedimento através da angiografia coronária quantitativa.

4 METODOLOGIA

4 METODOLOGIA

4.1 Coleta de dados e tratamento estatístico

Todos os procedimentos foram realizados segundo os preceitos da Declaração de Helsinki e Código de Nuremberg, respeitando as normas de pesquisa envolvendo seres humanos (Res. CNS 196/96) do Conselho Nacional de Saúde, após o período da aprovação dessas normas. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes de serem incluídos no estudo.

4.2 Desenho do estudo e seleção de pacientes

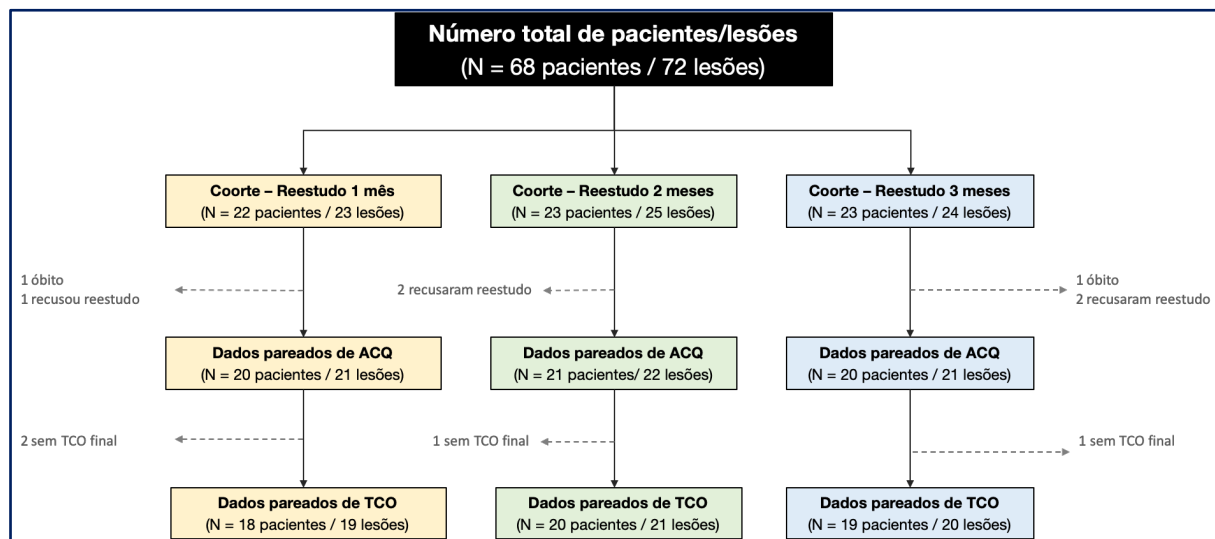
O REPAIR é um estudo prospectivo, multicêntrico, de caráter exploratório conduzido em quatro centros brasileiros (Instituto Dante Pazzanese (São Paulo, SP), Instituto de Cardiologia de Porto Alegre (Porto Alegre, RS), Paraná Medical Research Center - Maringá, PR, Hospital Evangélico de Vila Velha (Vila Velha-ES). O protocolo foi desenvolvido pelos autores e patrocinado pela empresa Scitech Medical, que não teve papel algum na análise e interpretação dos dados. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes do procedimento de implante do dispositivo. Foram incluídos 68 pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea com implante do stent Inspiron®, guiada por tomografia de coerência óptica. Estes pacientes foram consecutivamente alocados em 3 coortes. A primeira coorte realizou reestudo angiográfico e com TCO após 3 meses, a segunda coorte após 2 meses e a terceira coorte após 1 mês. Todos os pacientes deveriam ser submetidos a reestudo angiográfico e por TCO nos tempos pré-determinados e acompanhados ambulatorialmente por 2 anos.

4.3 População do estudo

Os pacientes elegíveis para o estudo tinham entre 18 e 80 anos e foram submetidos a cineangiocoronariografia devido a DAC sintomática e/ou apresentaram prova isquêmica não invasiva demonstrando isquemia pelo menos moderada.

A cineangiocoronariografia diagnóstica deveria demonstrar baixa complexidade anatômica, respeitando os critérios de inclusão e exclusão descritos abaixo. Os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, aplicado pelo médico responsável por cada centro. Todas as dúvidas em relação ao termo foram esclarecidas e os riscos e benefícios do estudo foram expostos de maneira clara para completa compreensão pelo paciente. Este poderia retirar o consentimento em qualquer fase do estudo.

Figura 1 - Fluxograma do estudo



ACQ: angiografia coronária quantitativa; TCO: tomografia de coerência óptica.

4.3.1 Critérios de inclusão

Os pacientes incluídos apresentavam todas as características abaixo descritas:

4.3.1.1 Critérios gerais de inclusão

- Faixa etária ≥ 18 e ≤ 80 anos;
- DAC sintomática (angina estável CCS 1- 4, angina instável Braunwald IB, IC, IIB, IIC, IIIB, IIIC), e/ou evidência objetiva de isquemia miocárdica significativa – ecocardiograma de estresse com acometimento de pelo menos 3 segmentos ou cintilografia miocárdica com isquemia $> 10\%$);
- Paciente passível de cirurgia do miocárdio;

- Paciente disposto a retornar para o seguimento clínico e invasivo com cinecoronariografia e TCO conforme as datas do estudo;
- Paciente disposto a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

4.3.1.2 Critérios angiográficos de inclusão:

- Até duas lesões do tipo *de novo*, em artérias coronárias nativas;
- Extensão máxima de cada lesão de 30 mm;
- Diâmetro de referência da lesão tratada entre 2,5 e 3,5 mm (estimativa visual);
- Grau de estenose da lesão-alvo entre 70% e 99%;
- Pacientes com lesões em dois vasos poderiam ser submetidos a tratamento bem sucedido (estenose de diâmetro <20% por estimativa visual) do vaso não-alvo com dispositivos aprovados até o procedimento índice. Qualquer vaso não-alvo a ser tratado durante o procedimento índice não poderia ser uma lesão de tronco da coronária esquerda desprotegida, lesão ostial, oclusão total crônica, apresentar calcificação importante, bifurcação, enxertos venosos, evidência angiográfica de trombo, aterectomia rotacional, trombectomia ou pré-tratamento com qualquer outro dispositivo (exceto cateter-balão).

4.3.2 Critérios de exclusão

Pacientes que apresentavam pelo menos uma das características abaixo descritas foram excluídos:

4.3.2.1 Critérios gerais de exclusão

- Pacientes gestantes ou planejando engravidar no período de até um ano após a ICP. Mulheres em idade fértil deveriam submeter-se a teste de gravidez em até sete dias antes da inclusão no estudo;
- Paciente com quadro de IAM com supra de ST em evolução ou ocorrido até 72h antes da inclusão no estudo;
- Disfunção renal importante (taxa de filtração glomerular <60mL/min);
- Plaquetopenia (<100,000 células/mm³);

- Paciente com história recente de sangramento (últimos 6 meses) ou coagulopatia que contraindiquem a TAPD pelo período mínimo recomendado pelo estudo (6 a 12 meses);
- Paciente transplantado ou na fila de transplante;
- Paciente portador de qualquer doença cuja expectativa de vida seja inferior a um ano;
- Pacientes alérgicos a aspirina e/ou Clopidogrel;
- Paciente apresentando choque cardiogênico;
- Paciente com arritmias complexas que resultem em instabilidade hemodinâmica;
- Paciente participante de outro estudo clínico concomitante;

4.3.2.2 Critérios angiográficos de exclusão

- Estenose > 50% no tronco da coronária esquerda;
- Lesões aorto-ostiais;
- Oclusões totais (fluxo coronário TIMI 0);
- Lesões com calcificação importante, que não respondam à pré dilatação com cateter-balão;
- Lesão-alvo em vasos com excessiva tortuosidade, que tornem a ICP com SF inviável;
- Presença de trombo à angiografia;
- Bifurcações cujo ramo lateral seja > 2,0 mm;
- Presença de mais de uma lesão > 50% no vaso-alvo;
- Fração de ejeção ventricular < 30%;
- Intervenção no vaso-alvo (ICP ou cirurgia) nos últimos 6 meses prévios à inclusão. Estagiamento era permitido no prazo máximo de 30 dias do procedimento índice.

4.4 Intervenção Coronária Percutânea

O preparo e o acesso percutâneo foram realizados de acordo com a prática hospitalar padrão. Os acessos femoral e radial foram aceitos. A seleção do cateter-guia (5F, 6F ou 7F) ficou à critério do operador, visando a cateterização seletiva do vaso alvo e suporte adequado para a realização do procedimento. A lesão-alvo deveria ser cruzada com um fio-guia 0,014” de angioplastia coronária. A pré-dilatação da lesão-alvo não era obrigatória, ficando à critério do operador. Caso optado pela realização da pré-dilatação, a recomendação era que fossem utilizados cateteres-balão com diâmetro até 0,5 mm menor do que o diâmetro de referência do

vaso e comprimento menor do que o do stent que seria implantado. O implante do stent e seu dimensionamento deveriam ser realizados de acordo com as instruções para uso pelo fabricante.

O comprimento do stent deveria cobrir a lesão-alvo com suas bordas proximal e distal ancoradas nas referências “normais” do vaso-alvo, proximal e distal à estenose, respectivamente, assegurando a cobertura completa da lesão. A TCO pré-procedimento para planejamento não era obrigatória, porém fortemente recomendada. Ao final do procedimento, era obrigatória a realização da tomografia de coerência óptica em todos os pacientes para avaliação da expansão do stent, da aposição das hastes e otimização do resultado da angioplastia.

Caso houvesse necessidade de realizar a pós-dilatação, após a liberação do stent (p. ex., em caso de expansão incompleta do stent ou presença de estenose residual relevante), esta deveria ser realizada preferencialmente, com cateter-balão não complacente, com diâmetro semelhante ou maior, e comprimento menor do que o stent implantado. Nesta situação, a tomografia de coerência óptica deveria ser repetida para avaliação do resultado.

Para a obtenção da imagem, o cateter de TCO deveria ser avançado distalmente ao stent implantado no interior da artéria coronária através de um fio-guia de angioplastia padrão (0,014"). O recuo do cateter de TCO deveria ser acionado automaticamente ou por comando verbal, à critério do operador (velocidade de recuo recomendada de 20 mm/s) e a injeção do meio de contraste isosmolar deveria ocorrer de forma manual, através do cateter-guia.

4.5 Medicamentos de uso obrigatório pelos participantes do estudo

4.5.1 Aspirina

Os pacientes receberam dose de ataque de AAS 300mg pelo menos 2 horas antes da angioplastia. Em pacientes já em uso de AAS (100 a 200mg/dia) a dose de ataque não foi necessária. A dose de manutenção recomendada era de 100 mg/dia, indefinidamente.

4.5.2 Clopidogrel

Todos os pacientes do estudo receberam a quantidade de comprimidos necessária para realizar o tratamento durante todo o período programado. Cento e oitenta comprimidos para os pacientes submetidos a angioplastia eletiva e 360 comprimidos para os pacientes submetidos a

angioplastia em vigência de síndrome coronária aguda, uma vez que as diretrizes de revascularização atuais recomendam o uso de dupla antiagregação plaquetária por 6 meses nos pacientes eletivos e por 12 meses nos pacientes em síndrome coronária aguda. O Clopidogrel deveria ser administrado na dose de ataque de 300mg, pelo menos 6 horas antes do procedimento. Em pacientes já em uso de clopidogrel (75 mg/dia por tempo maior ou igual a 5 dias), a dose de ataque não foi necessária.

4.5.3 Outros medicamentos

As demais medicações utilizadas para o tratamento do paciente com doença arterial coronária como estatinas, betabloqueadores, vasodilatadores, nitratos, ficaram à critério do centro participante, conforme protocolo da instituição, tendo como recomendação não obrigatória as diretrizes brasileiras de cardiologia atuais, formuladas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia.

4.6 Metodologia para avaliação da análise coronária quantitativa

Todas as imagens angiográficas foram analisadas em um programa dedicado, comercialmente disponível e validado, que utiliza um sistema de detecção automática de bordas (*QAngio 7.3, Medis Medical Imaging System, Leiden Holanda*). Análise morfológica da lesão foi feita de acordo com os critérios padrão e, a definição de sua complexidade, de acordo com o sistema de classificação modificado do *American College of Cardiology/American Heart Association*. A análise morfológica compreendeu a avaliação da localização da lesão no vaso alvo, excentricidade, presença de úlcera, flaps intimaes, aneurismas, ectasias, trombos, acometimento de bifurcações, presença de calcificação, angulação e tortuosidade. A velocidade de fluxo basal foi quantificada pelo critério *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI). Durante e após o procedimento foram avaliadas a ocorrência de espasmo coronário, lentificação do fluxo, oclusão aguda do vaso alvo, embolização distal, dissecação de bordas (quantificadas de acordo com o critério do *National Heart Lung and Blood Institute* em tipos A a F), comprometimento do óstio de ramos laterais relevantes (>2 mm), perfuração, e formação de trombos intraluminais. Para a análise quantitativa a ponta do cateter-guia totalmente preenchida por contraste foi utilizada para calibração.

A análise quantitativa incluiu mensuração dos seguintes parâmetros: diâmetro de referência do vaso; diâmetro luminal mínimo (DLM); comprimento da lesão; porcentual do diâmetro de estenose (diâmetro de referência - DLM/ diâmetro de referência \times 100), ganho agudo (DLM pós procedimento DLM pré-procedimento) e perda luminal tardia, desfecho secundário deste estudo.

4.7 Metodologia para avaliação da tomografia de coerência óptica

As imagens foram adquiridas com os sistemas de FD-OCT (do inglês, *Frequency Domain - Optical Coherence Tomography*) comercialmente disponíveis (C7 XR™ ou *Ilumien Optis™*, St. Jude Medical, St. Paul, MN). O cateter de TCO deveria ser posicionado distalmente ao stent analisado e sua posição confirmada pela angiografia. Após administração de nitroglicerina intracoronária na dose de 200 mcg, uma seringa de 20ml preenchida por contraste iodado era conectada ao *manifold*. Após confirmação da posição do cateter no óstio da coronária, uma injeção manual para completo preenchimento do vaso por contraste iodado era realizada, substituindo o fluxo sanguíneo. Ao atingir o completo preenchimento do vaso, um comando de voz era dado pelo operador para que o técnico acionasse o *pullback* do FD-OCT, armazenando a aquisição das imagens. A aquisição era avaliada pelo operador e a necessidade de repetição ficava a seu critério. As imagens da TCO foram analisadas em um laboratório de imagem cardiovascular independente, o *Cardiovascular Research Center* em São Paulo, com um *software* comercialmente validado para análise *offline* (QIVUS version 3.0, Medis Medical Imaging, Leiden, The Netherlands).

Análises quantitativas foram realizadas em intervalos longitudinais de 0,6 mm. A distância de cada estrutura para o lúmen (distância estrutura-lúmen) foi medida do ponto central da face luminal de cada estrutura individualmente até o contorno do lúmen, por uma linha projetada no centro gravitacional do lúmen. Cortes transversais com ramos laterais ou com qualidade de imagem abaixo da ideal foram excluídos da análise. A área luminal e a área do stent foram determinadas automaticamente em todos os cortes analisados e correções manuais foram realizadas quando necessário. A área da hiperplasia neointimal foi calculada a partir das áreas do stent e da área luminal (área luminal subtraída da área do stent). A espessura da hiperplasia neointimal foi determinada através da medida automatizada realizada a partir do centro da face luminal de cada haste até o contorno do lúmen. Uma haste não recoberta foi definida como tendo espessura da hiperplasia neointimal de 0 mm. Hastes mal apostas foram

definidas como hastes que apresentavam distância entre o centro da face luminal de sua estrutura e a parede do vaso maior do que a espessura da haste metálica somada a espessura do polímero (80 μm) acrescida de um fator de correção de 20 μm . A imagem que identificamos como a estrutura metálica é composta pela haste do stent e pela refringência da luz refletida. Esse fator de correção é utilizado devido à hiperrefringência da haste metálica, que excede o tamanho real da haste em aproximadamente 20 μm de cada lado (Figura 2).

Figura 2 - Classificação da haste do stent de acordo com a posição em relação à parede do vaso



4.8 Análise estatística

O tamanho mínimo da amostra não foi formalmente calculado, uma vez que se trata de um estudo mecanístico de caráter exploratório. As variáveis contínuas foram reportadas como média \pm desvio padrão (DP) e as variáveis categóricas expressas em números e porcentagens. Os dados categóricos demográficos de ACQ são descritos como frequência e porcentagem e variáveis contínuas são descritos como média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo. A comparação entre os grupos para variáveis normais contínuas foi avaliada por análise de variância unidirecional (ANOVA) com Bonferroni para teste post-hoc. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para variáveis não normais. A suposição de homogeneidade das variâncias foi avaliada pelo teste de Levène e a normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste Qui-quadrado. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Variáveis derivadas da TCO são geradas em larga escala para uma mesma lesão avaliada, isto é, uma mesma lesão pode apresentar medidas no nível das hastes, que por sua vez foram analisadas em um mesmo corte transversal de determinada lesão tratada e eventualmente

podemos tratar mais de uma lesão por indivíduo. Para simplificar ligeiramente a análise, considerou-se que as lesões eram independentes entre os indivíduos e, portanto, o último nível considerado para os modelos é a lesão. Para ajustar a hierarquização das medidas avaliadas, se ajustaram modelos lineares generalizados mistos com intercepto aleatório segundo o nível da hierarquização no menor nível possível, considerando distribuições Normais ou Gamma (com ligação logarítmica) para as variáveis contínuas, ou binomial para as variáveis binárias.

A natureza dos dados derivados desta análise possui distribuição em rede de cluster. Para ajustar os dados a essa distribuição, utilizamos modelos mistos lineares generalizados (*generalized linear mixed models*) para variáveis derivadas nos níveis do corte transversal e das hastes, com intercepto variável (*random intercept*) por lesão, assumindo a distribuição que melhor ajustou os dados.

A partir desses modelos os dados foram apresentados de duas formas:

1. Considerando a tendência no tempo (Basal, 1 mês, 2 meses, 3 meses), ou seja, juntando todos os casos no valor basal e avaliando cerca de 20 casos para cada mês subsequente para entender o efeito médio das variáveis no tempo.
2. Apresentando as comparações pareadas, ou seja, separando os valores do procedimento índice para cada subgrupo de pacientes reavaliados em 1 mês, 2 meses e 3 meses.

Os testes de hipótese foram interpretados considerando nível de significância de 5%. Todas as análises foram realizadas com o R 3.6.0 (R Core Team, 2019, Viena, Áustria).

4.9 Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (protocolo 4768). Os dados foram registrados em formulários apropriados, desenvolvidos para o estudo, armazenados em planilhas eletrônicas e em seguida coletados diretamente do banco de dados. Para finalidade de tabulação de dados, os pacientes foram identificados através do número de registro no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, de modo que sua identidade foi preservada durante o período de coleta de dados e por ocasião da divulgação dos resultados em veículos científicos apropriados.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Dados demográficos e características da lesões tratadas

No período de outubro de 2017 a agosto de 2018 foram incluídos 68 pacientes em 4 centros brasileiros neste projeto de pesquisa. A análise demográfica identificou grande homogeneidade entre os grupos pré-determinados. A média de idade da população foi de $59,5 \pm 8,78$ anos e 70,6% dos pacientes recrutados eram do sexo masculino. Importante destacar que 41,2% dos pacientes eram diabéticos, 80,9% eram hipertensos, 70,6% dislipidêmicos e 58,8% apresentaram síndrome coronária aguda como manifestação clínica inicial. Infarto agudo do miocárdio prévio foi encontrado em 61,7% dos pacientes enquanto 25% já haviam sido submetidos a intervenção coronária percutânea no passado. Não houve diferença significativa entre os grupos em nenhuma destas variáveis analisadas. Apenas 2 pacientes apresentavam cirurgia de revascularização prévia e 14,7% apresentavam história familiar positiva para DAC. Um total de 72 lesões foram tratadas em 68 pacientes, com média de 1,06 lesão tratada por paciente. Os dados demográficos estão detalhadamente descritos na Tabela 2. Em relação à características das lesões, encontramos uma proporção semelhante entre os vasos tratados, sendo que 34,4% das angioplastias foram realizadas na artéria Descendente Anterior (DA), 34,4% na artéria Circunflexa (Cx) e 31,25% na Coronária Direita. Em relação a localização na artéria, 23,44% das lesões apresentavam-se no terço proximal, 57,81% no terço médio e 18,75% no terço distal. Sobre a complexidade, 21,88% das lesões eram tipo C e 43,75% eram do tipo B2 pela classificação da *American College of Cardiology/American Heart Association*, denotando alto grau de complexidade anatômica. Referente à técnica de intervenção escolhida pelos operadores, 57,1% optaram pela pré-dilatação e apenas 1 lesão não foi submetida à pós-dilatação, lembrando que a TCO no final do procedimento era de caráter obrigatório (Tabela 3).

5.2 Resultados da Angiografia Coronária Quantitativa (ACQ)

Foram analisadas através da ACQ 64 lesões em 61 pacientes (20 pacientes e 21 lesões na coorte 1 mês, 21 pacientes e 22 lesões na coorte 2 meses e 20 pacientes e 21 lesões na coorte 3 meses). Os dados da ACQ pré-procedimento mostram que a média do diâmetro do vaso e a média do comprimento da lesão antes do implante foram $2,88 \pm 0,44$ mm e $12,86 \pm 6,72$ mm respectivamente ($p = 0,962$). O diâmetro luminal mínimo foi de $0,91 \pm 0,38$ mm e a média

percentual do diâmetro de estenose foi de $68,62 \pm 11,48\%$ ($p = 0,191$) (Tabela 4). Imediatamente após o procedimento, as análises realizadas a partir das angiografias de controle mostram que o ganho agudo de diâmetro intrastent foi de $1,93 \pm 0,4$ mm, que o percentual de diâmetro da estenose reduziu para $4,03 \pm 5,48\%$ intrastent, que o diâmetro luminal mínimo intrastent aumentou para $2,84 \pm 0,36$ mm, e que o diâmetro médio intrastent foi de $3,05 \pm 0,37$ mm, sem diferença significativa entre os grupos analisados. A relação balão-artéria, parâmetro utilizado para avaliar a expansão do stent durante a sua liberação, foi de $1,06 \pm 0,06$, dado que infere otimização adequada do implante dos stents, novamente sem diferença entre os grupos. A avaliação dos resultados dos seguimentos de 1, 2 e 3 meses mostram que o diâmetro médio intrastent foi de $3,06 \pm 0,36$ mm, $3,11 \pm 0,37$ mm e $2,98 \pm 0,38$ mm respectivamente. O diâmetro luminal mínimo intrastent foi de $2,87 \pm 0,37$ mm na coorte 1 mês, $2,87 \pm 0,38$ mm na coorte 2 meses e $2,79 \pm 0,36$ mm na coorte 3 meses. A perda luminal tardia, desfecho secundário deste estudo, foi de $0,03 \pm 0,06$ mm no primeiro mês $0,04 \pm 0,07$ mm no segundo mês e $0,14 \pm 0,24$ mm no terceiro mês ($p = 0,046$). Apesar da significância estatística, é válido ressaltar que os valores de perda luminal tardia encontrados nos primeiros dois meses possivelmente estão abaixo do limite de detecção do método.

Os dados da angiografia coronária quantitativa estão detalhadamente expostos nas Tabelas 4, 5 e 6.

5.3 Resultados da Tomografia de Coerência Óptica

Foram analisadas 60 lesões em 57 pacientes. Na coorte “3 meses”, um paciente faleceu antes de realizar o reestudo, após apresentar-se a um centro médico com quadro clínico de emergência hipertensiva, edema aguda de pulmão, sem evidência de infarto agudo no eletrocardiograma. Foi classificada como trombose subaguda possível, por ter ocorrido no segundo mês após o implante do stent. Neste mesmo grupo, 1 paciente se recusou a realizar o reestudo e dois pacientes não realizaram a TCO final (1 por ter apresentado piora da função renal e outro por problemas técnicos com a aquisição das imagens da TCO). Neste grupo, foram analisadas 19 lesões em 18 pacientes.

Na coorte de “2 meses”, dois pacientes se recusaram a realizar o reestudo e um paciente não realizou a TCO final por problemas técnicos na aquisição das imagens. Neste grupo, foram analisadas 21 lesões em 20 pacientes.

Na coorte “1 mês”, um paciente faleceu antes de realizar o reestudo, apresentando morte súbita em casa. Foi classificado como trombose subaguda provável, por ter ocorrido no primeiro mês após o implante. Neste mesmo grupo, 2 pacientes se recusaram a realizar o reestudo e 1 paciente não teve a TCO final analisada por não terem sido registrados todos os segmentos do stent. Neste grupo, foram analisadas 20 lesões em 19 pacientes.

Tabela 2 – Dados demográficos.

DADOS DEMOGRÁFICOS	TOTAL (N= 68)	GRUPO 3M (N=23)	GRUPO 2M (N=23)	GRUPO 1M(N=22)	p
Idade (anos)					
Média ± DP (n)	59,5 ± 8,78	58,1 ± 9,61	59,1 ± 8,31	61,5 ± 8,38	0,430
Mín. - Máx.	38-75	38-75	43-73	48-73	
Sexo, n (%)					
Masculino	48 (70,6)	19 (82,6)	12 (52,2)	17 (77,3)	
Feminino	20 (29,4)	4 (17,4)	11 (47,8)	5 (22,7)	0,054
Quadro clínico, n (%)					
Angina estável	28 (41,2)	11 (47,8)	11 (47,8)	6 (27,3)	0,090
Síndrome coronária aguda	20 (29,4)	6 (26,1)	3 (13,0)	11 (50,0)	
Angina instável	10 (14,7)	2 (8,7)	1 (4,3)	7 (31,8)	-
Assintomáticos pós-IAM	10 (14,7)	4 (17,4)	2 (8,7)	4 (18,2)	0,021
Isquemia silenciosa	20 (29,4)	6 (26,1)	9 (39,1)	5 (22,7)	
Hipertensão, n (%)	55 (80,9)	16 (69,6)	20 (87,0)	19 (86,4)	0,237
Diabetes, n (%)	28 (41,2)	7 (30,4)	10 (43,5)	11 (50,0)	0,396
Insulino dependente, n (%)	3 (4,4)	1 (4,3)	2 (8,7)	0 (0,0)	-
Dislipidemia, n (%)	48 (70,6)	14 (60,9)	19 (82,6)	15 (68,2)	0,258
Tabagismo n (%)	47 (69,1)	15 (65,2)	19 (82,6)	13 (59,1)	
Prévio	30 (44,1)	7 (30,4)	13 (56,5)	10 (45,5)	
Atual	17 (25,0)	8 (34,8)	6 (26,1)	3 (13,6)	0,217
IAM prévio, n (%)	42 (61,7)	18 (78,3)	15 (65,2)	11 (50)	0,368
História familiar de DAC, n (%)	10 (14,7)	4 (17,4)	2 (8,7)	4 (18,2)	0,605
CRM prévia, n (%)	2 (2,9)	0 (0)	0 (0)	2 (9,1)	-
ICP prévia, n (%)	17 (25,0)	3 (13,0)	9 (39,1)	5 (22,7)	0,119

M: mês; DP: desvio padrão; Mín: mínimo; Máx: máximo; n: número de pacientes; IAM: infarto agudo do miocárdio; DAC: doença arterial coronária; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; ICP: intervenção coronária percutânea.

Tabela 3 - Análise morfológica das lesões submetidas à Intervenção Coronária Percutânea.

Variáveis morfológicas pré-implante	Total 61 pacientes 64 lesões	Coorte 1M 20 pacientes 21 lesões	Coorte 2M 21 pacientes 22 lesões	Coorte 3M 20 pacientes 21 lesões	P
Vaso alvo – DA (%)	22 (34,38)	7 (33,33)	9 (40,91)	6 (28,57)	0,691
Vaso alvo – Cx (%)	22 (34,38)	7 (33,33)	7 (31,82)	8 (38,1)	0,904
Vaso alvo – CD (%)	20 (31,25)	7 (33,33)	6 (27,27)	7 (33,33)	0,884
Vaso alvo – TCE (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0(0)	-
Localização – óstio (%)	0 (0)	0 (0)	0(0)	0 (0)	-
Localização – proximal (%)	15 (23,44)	4 (19,05)	6 (27,27)	5 (23,81)	0,816
Localização – médio (%)	37 (57,81)	14 (66,67)	13 (59,09)	10 (47,62)	0,453
Localização – distal (%)	12 (18,75)	3 (14,29)	3 (13,64)	6 (28,57)	0,371
Pré-dilatação (%)	37 (57,81)	16 (76,29)	12 (54,55)	9 (42,86)	0,085
Implante de stent (%)	64 (100)	21 (100)	22 (100)	21 (100)	-
Stent adicional (%)	5 (7,81)	4 (19,05)	0 (0)	1 (4,76)	0,055
Pós-dilatação (%)	63 (98,44)	20 (95,24)	22 (100)	21 (100)	-
Cálcio - mod/importante (%)	15 (23,44)	2 (9,52)	5 (22,73)	8 (38,1)	0,091
Lesão excêntrica (%)	31 (48,44)	12 (57,14)	9 (40,91)	10 (47,62)	0,565
Lesão ACC/AHA - tipo A (%)	7 (10,94)	2 (9,52)	4 (18,18)	1 (4,76)	0,359
Lesão ACC/AHA - tipo B1 (%)	15 (23,44)	8 (38,10)	3 (13,64)	4 (19,05)	0,141
Lesão ACC/AHA - tipo B2 (%)	28 (43,75)	9 (42,86)	7 (31,82)	12 (57,14)	0,245
Lesão ACC/AHA - tipo C (%)	14 (21,88)	2 (9,52)	8 (36,36)	4 (19,05)	0,097

M: mês; DA: descendente anterior; Cx: circunflexa; CD: coronária direita; TCE: tronco da coronária esquerda; ACC/AHA: *American College of Cardiology/American Heart Association*.

Tabela 4 - Análise coronária quantitativa pré-procedimento.

ACQ pré-implante	Total 61 pacientes 64 lesões	Coorte 1M 20 pacientes 21 lesões	Coorte 2M 21 pacientes 22 lesões	Coorte 3M 20 pacientes 21 lesões	p
Comprimento da lesão, mm					
N	64	21	22	21	
Média ± DP	20,69 ± 7,38	20,66 ± 6,20	20,39 ± 7,25	21,02 ± 6,20	0,962
Diâmetro de referência, mm					
N	64	21	22	21	
Média ± DP	2,88 ± 0,44	2,88 ± 0,40	2,89 ± 0,45	2,87 ± 0,48	0,987
DLM, mm					
N	64	21	22	21	
Média ± DP	0,91 ± 0,38	0,80 ± 0,43	0,94 ± 0,32	1,00 ± 0,37	0,191
% DE					
N	64	21	22	21	
Média ± DP	68,62 ± 11,48	72,82 ± 14,14	67,69 ± 9,85	65,39 ± 9,0	0,098

ACQ: análise coronária quantitativa; M: mês; DP: desvio padrão; Mín: mínimo; Máx: máximo; n: número de pacientes; % DE: percentual do diâmetro da estenose; DLM: diâmetro luminal mínimo.

Tabela 5 - Análise coronária quantitativa pós-procedimento.

ACQ – Pós procedimento	Total 61 pacientes 64 lesões	Coorte 1M 20 pacientes 21 lesões	Coorte 2M 21 pacientes 22 lesões	Coorte 3M 20 pacientes 21 lesões	p
Diâmetro médio intrastent, mm					
N	64	21	22	21	
Média ± DP	3,05 ± 0,37	3,06 ± 0,36	3,11 ± 0,37	2,98 ± 0,38	0,545
Diâmetro de referência intrastent, mm					
N	64	21	22	21	
Média ± DP	2,97 ± 0,44	2,99 ± 0,45	2,99 ± 0,41	2,93 ± 0,47	0,898
DLM (intrastent), mm					
N	64	21	22	21	
Média ± DP	2,84 ± 0,36	2,87 ± 0,37	2,87 ± 0,38	2,79 ± 0,36	0,705
% DE (intrastent)					
N	64	21	22	21	
Média ± DP	4,03 ± 5,48	3,71 ± 4,53	3,86 ± 5,55	4,52 ± 6,43	0,879
Ganho Agudo (intrastent), mm					
N	64	21	22	21	
Média ± DP	1,93 ± 0,40	2,07 ± 0,45	1,93 ± 0,41	1,78 ± 0,28	0,061
Relação balão-artéria					
N	64	21	22	21	
Média ± DP	1,06 ± 0,06	1,05 ± 0,06	1,07 ± 0,06	1,06 ± 0,06	0,501

ACQ: análise coronária quantitativa; M: mês; DP: desvio padrão; Mín: mínimo; Máx: máximo; n: número de pacientes; %DE: percentual do diâmetro da estenose; DLM: diâmetro luminal mínimo.

No total, foram analisadas com a TCO 60 lesões em 57 pacientes. O grupo de reestudo no primeiro mês teve 10.121 estruturas analisadas, o grupo de reestudo com 2 meses teve 10.723 estruturas analisadas e o grupo de reestudo com 3 meses teve 9.833 estruturas analisadas, totalizando 30.677 estruturas estudadas. O comprimento do stent e a área mínima do stent não apresentaram variação significativa nas 3 coortes conforme esperado. O diâmetro médio do stent na coorte 1 mês foi de $3,33 \pm 0,46$, de $3,27 \pm 0,047$ na coorte 2 meses e de $3,32 \pm 0,56$ na coorte 3 meses, mostrando semelhança entre os grupos. As taxas de má aposição no procedimento índice foram extremamente baixas, apresentando $2,53 \pm 2,54\%$ na coorte 1 mês, $2,6 \pm 2,87\%$ na coorte 2 meses e $1,72 \pm 2,24\%$ na coorte 3 meses. Em todas as coortes houve redução significativa da má aposição ao longo do tempo. Os dados pareados de TCO estão detalhados na tabela 8.

A cobertura tecidual, desfecho primário deste estudo, ocorreu em $90,41 \pm 8,8\%$ das hastes dos stents implantados nos pacientes do grupo submetido ao reestudo no primeiro mês, $93,9 \pm 8,7\%$ das hastes analisadas no grupo submetido ao reestudo no segundo mês e em $97,21 \pm 3,03\%$ das hastes analisadas no grupo submetido ao reestudo no terceiro mês ($p=0,042$)

(Figura 3). A espessura média da hiperplasia neointimal foi de 60 μm , 90 μm e 120 μm após 1, 2 e 3 meses respectivamente, enquanto a média de obstrução pela hiperplasia neointimal foi de $4,45 \pm 1,85\%$, $10,11 \pm 5,72\%$ e $12,66 \pm 4,77$. A área de hiperplasia neointimal foi de $0,54 \pm 0,23 \text{ mm}^2$ no primeiro mês, $0,85 \pm 0,47 \text{ mm}^2$ no segundo mês e $1,16 \pm 0,78 \text{ mm}^2$ no terceiro mês (Figura 4).

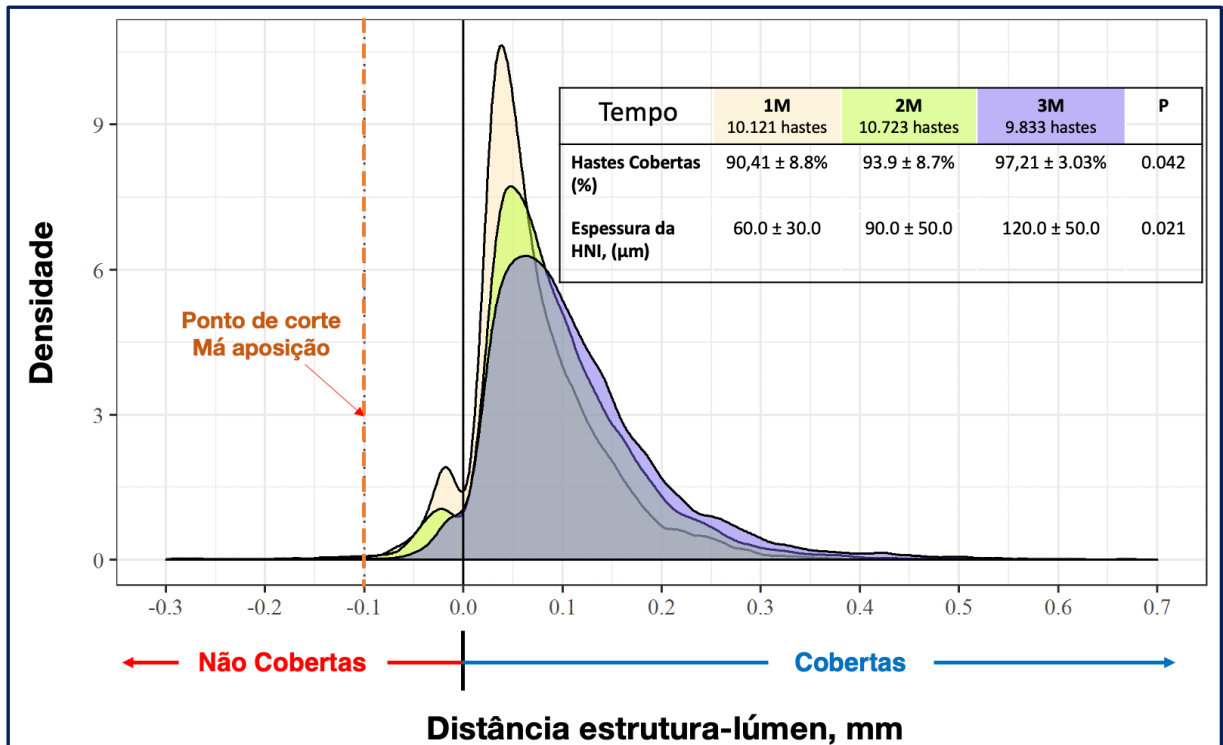
A frequência de cortes transversais apresentando pelo menos uma haste não coberta foi de $37,33 \pm 18,25 \%$ na coorte 1 mês, $25,5 \pm 26,03 \%$ na coorte 2 meses e $17,75 \pm 17,52 \%$ na coorte 3 meses ($p = 0,017$). A frequência de cortes transversais que apresentavam $> 30\%$ de hastes não cobertas apresentou redução progressiva, sendo $10,28 \pm 13,27 \%$, $6,04 \pm 12,06 \%$ e $1,89 \pm 2,74 \%$ após 1, 2 e 3 meses respectivamente ($p = 0,016$) (Tabela 6).

Tabela 6 - Análise coronária quantitativa nos seguimentos de 1, 2 e 3 meses

ACQ – Reestudo	Total 61 pacientes 64 lesões	Coorte 1M 20 pacientes 21 lesões	Coorte 2M 21 pacientes 22 lesões	Coorte 3M 20 pacientes 21 lesões	p
Diâmetro de referência, mm					
N	64	21	22	21	
Média \pm DP	$2,95 \pm 0,42$	$3,00 \pm 0,38$	$2,98 \pm 0,43$	$2,85 \pm 0,45$	0,938
Perda luminal tardia, mm					
N	64	21	22	21	
Média \pm DP	$0,07 \pm 0,15$	$0,02 \pm 0,03$	$0,04 \pm 0,07$	$0,14 \pm 0,24$	0,046
DLM (intrastent), mm					
N	64	21	22	21	
Média \pm DP	$2,77 \pm 0,39$	$2,85 \pm 0,37$	$2,83 \pm 0,39$	$2,65 \pm 0,38$	0,174
% DE (intrastent)					
N	64	21	22	21	
Média \pm DP	$12,5 \pm 9,04$	$12,38 \pm 8,95$	$9,85 \pm 6,63$	$15,39 \pm 10,70$	0,133
Diâmetro médio intrastent, mm					
N	64	21	22	21	
Média \pm DP	$3,02 \pm 0,36$	$3,06 \pm 0,38$	$3,08 \pm 0,37$	$2,93 \pm 0,32$	0,323

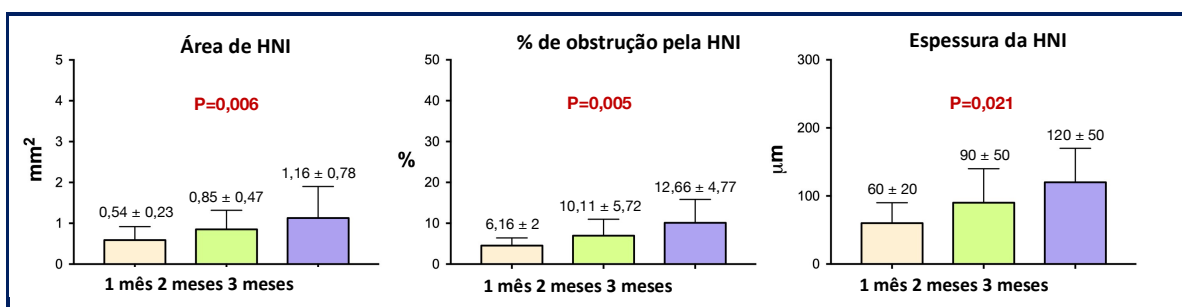
ACQ: análise coronária quantitativa; M: mês; DP: desvio padrão; Mín: mínimo; Máx: máximo; n: número de pacientes; %DE: percentual do diâmetro da estenose; DLM: diâmetro luminal mínima.

Figura 3 - Desfecho Primário – Avaliação seriada da cobertura tecidual pela hiperplasia neointimal e da taxa de má aposição das hastes do stent avaliados pela Tomografia de Coerência Óptica.



µm: micrometro; M: mês; HNI: Hiperplasia neointimal; %: porcentagem.

Figura 4 - Desfechos secundários – Área de HNI, % de obstrução pela HNI e espessura da HNI avaliados pela Tomografia de Coerência Óptica.



HNI: hiperplasia neointimal

Tabela 7 - Dados pareados da tomografia de coerência óptica nas coorte de 1, 2 e 3 meses

Implante	1M N=19	P	IMPLANTE	2M N=21	P	Implante	3M n=20	p	
Área luminal média, mm²									
Média	8,2	8,06	0,504	7,35	7,49	0,710	6,94	6,82	0,711
± DP	±2,92	± 2,47		± 2,94	± 2,99		± 1,71	± 1,94	
Área luminal Mínima, mm²									
Média	6,80	6,98 ± 2,15	0,346	6,62	6,75	0,492	6,79	6,86	0,608
± DP	± 1,97			± 2,17	± 2,03		± 2,40	± 2,43	
Comprimento do stent, mm									
Média	27,02	28,03	0,878	25,77	25,43	0,336	27,86	28,16	0,082
± DP	±7,71	± 8,52		± 7,13	± 6,93		± 9,31	± 9,63	
Área Mínima do stent, mm²									
Média	6,80	6,98	0,346	6,62	6,75	0,492	6,79	6,86	0,608
± DP	± 1,97	± 2,15		± 2,17	± 2,03		± 2,40	± 2,43	
Área média do stent, mm²									
Média	8,77	8,98	0,798	8,59	8,84	0,732	8,94	8,96	0,835
± DP	±2,41	± 2,63		± 2,58	± 2,55		± 3,16	± 3,09	
Diâmetro médio do stent, mm									
Média	3,33	3,36	0,696	3,27	3,32	0,901	3,32	3,33	0,859
± DP	±0,46	± 0,48		±0,47	± 0,47		± 0,56	± 0,54	
Máximo comprimento de segmentos consecutivos com hastes mal apostas, mm									
Média	1,62	0,29	0,043	0,95	1,02	0,335	0,96	0,32	0,323
± DP	± 2,42	± 0,43		± 0,97	± 1,33		± 0,75	± 0,60	
Hastes mal apostas por lesão, %									
Média	2,53	0,92	0,040	2,60	0,81	<0,001	1,72	0,70	<0,001
± DP	± 2,54	± 1,30		± 2,87	± 1,90		± 2,24	± 0,36	

± DP: desvio padrão; mm: milímetros

Tabela 8 - Dados da Tomografia de Coerência Óptica – Desfechos de eficácia

TCO	1 mês	2 meses	3 meses	p
n	19	21	20	
Hastes cobertas, %				
Média ± DP	90,41 ± 8,8	93,96 ± 8,73	97,21 ± 3,03	0,042
Área de HNI, mm²				
Média ± DP	0,54 ± 0,23	0,85 ± 0,47	1,16 ± 0,78	0,006
Obstrução pela HNI, %				
Média ± DP	6,16 ± 2	10,11 ± 5,72	12,66 ± 4,77	0,005
Espessura da HNI, µm				
Média ± DP	60 ± 20	90 ± 50	120,0 ± 50,0	0,021
Frequência de cortes transversais com alguma haste não coberta, %				
Média ± DP	37,33 ± 18,25	25,5 ± 26,03	17,75 ± 17,52	0,017
Frequência de cortes transversais com > 30% de hastes não cobertas, %				
Média ± DP	10,28 ± 13,27	6,04 ± 12,06	1,89 ± 2,74	0,016
Máximo comprimento de segmentos consecutivos com hastes não cobertas, mm				
Média ± DP	3,33 ± 2,43	1,29 ± 2,12	1,33 ± 1,41	0,109

N: número de paciente; DP: desvio padrão; HNI: hiperplasia neointimal.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

6.1 Considerações iniciais

O estudo REPAIR avaliou a cobertura tecidual das hastes de um stent farmacológico nacional de hastes finas, com polímero bioabsorvível e baixa dose do fármaco *sirolimus*. Seu potencial impacto clínico é levantar a hipótese que este stent farmacológico de nova geração pode manter as taxas de trombose com tempo de dupla antiagregação plaquetária mais curto, o que, em última análise, reduziria as taxas de sangramento nos pacientes submetidos ao implante de stents, melhorando seus desfechos de segurança.

Estudos voltados para histologia e análise patológica no Brasil tem uma série de limitações que não permitem que tenhamos uma base de dados sólida para avaliar a endotelização dos stents em pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea. Os estudos de imagem com TCO parecem emergir com papel fundamental na validação de stents farmacológicos para uso clínico em seres humanos, visto que os dados anatomopatológicos que hoje temos disponíveis mostram que a cicatrização endotelial pós implante de stents claramente não tem efeito de classe. Conhecer o perfil de reparação tecidual de determinado dispositivo pode inferir sua capacidade de entregar resultados de eficácia e segurança aceitáveis na prática clínica.

6.2 Evolução dos stents farmacológicos

Stents são plataformas metálicas implantadas em segmentos doentes das artérias coronárias para restabelecer e manter a patência luminal do vaso. Atualmente, a intervenção coronária percutânea é a modalidade de revascularização mais comum para o tratamento de revascularização miocárdica na doença arterial coronária. Entretanto, os resultados precoces e tardios desse procedimento variam bastante, conforme as características clínicas, a complexidade anatômica e conforme o dispositivo específico que foi utilizado. Nas últimas décadas, múltiplos estudos randomizados e metanálises produziram fartas evidências para guiar a estratégia adequada para cada situação.

Em 1977, Grüntzig^(16,17) introduziu a técnica de abordagem percutânea para o tratamento da doença arterial coronária, conhecida como angioplastia transluminal coronária. Na ocasião, com a utilização apenas de um cateter-balão por ele concebido e produzido, realizou

com sucesso a dilatação de uma obstrução localizada no segmento proximal de uma artéria Descendente Anterior (DA).

A despeito da revolução que esta técnica representou no tratamento da doença aterosclerótica coronária, algumas importantes limitações foram logo observadas, sobretudo no que se referia à abordagem de morfologias mais complexas, onde não raramente, os resultados obtidos com balão eram aquém do desejado (estenose residual >50%), com taxas de complicação relativamente elevadas, principalmente devido à oclusão aguda do vaso-alvo e à reestenose coronária, que podia atingir percentuais superiores a 50% nos primeiros seis meses após a intervenção^(16, 17).

Com o advento dos stents metálicos não-farmacológicos e da terapia antiplaquetária dupla (aspirina e tienopiridínico), a partir de meados da década de 90, os procedimentos percutâneos tornaram-se mais previsíveis, sobretudo na abordagem de anatomias mais complexas, praticamente abolindo as oclusões agudas do vaso-alvo e obtendo-se estenoses residuais inferiores a 30% na grande maioria dos casos⁽¹⁸⁻²¹⁾. Iniciava-se assim a segunda revolução na cardiologia intervencionista. Entretanto, ainda restava a questão da reestenose, mais frequente evento adverso após a intervenção percutânea, e cuja incidência está intimamente relacionada com a abordagem percutânea realizada, o tipo de lesão coronária tratada (multiarteriais, vasos finos, lesões longas, bifurcações), e as características clínicas do paciente, como presença de diabetes⁽²²⁻²⁵⁾.

A reestenose clínica, definida como recorrência da sintomatologia de angina e/ou alteração isquêmica em provas funcionais, representa a resposta cicatricial exacerbada à injúria causada na parede arterial e compreende dois mecanismos básicos: hiperproliferação neointimal e remodelamento vascular.

A hiperproliferação neointimal compreende uma sequência temporal de eventos da cascata cicatricial, como por exemplo, agregação plaquetária, infiltrado de células inflamatórias, deposição de proteoglicanos, etc. Por sua vez, o termo remodelamento engloba tanto alterações que resultam na ampliação quanto na redução da luz vascular, embora tenha sido inicialmente descrito como um processo compensatório nas fases iniciais do desenvolvimento do ateroma⁽²⁶⁾. Posteriormente, avaliando-se o resultado das intervenções com cateter-balão em modelos animais, notou-se que o aumento dos miofibroblastos, capazes de sintetizar colágeno e consequentemente induzir retração tecidual poderia resultar em “encolhimento” do vaso, ou seja, remodelamento negativo, um dos principais mecanismos de falência das intervenções percutâneas com cateter-balão^(27, 28).

O advento dos stents praticamente aboliu o remodelamento vascular negativo, uma vez que seu arcabouço metálico impede a retração vascular no segmento tratado⁽²⁹⁾. Por outro lado, a presença de um “corpo estranho” metálico no interior da coronária, em associação ao barotrauma decorrente da pressão empregada para liberar a endoprótese, exacerbam a resposta inflamatória local, dando início a uma cascata reparatória local que em alguns casos pode resultar em hiperproliferação neointimal, cuja tradução clínica mais comum é a reestenose, que ocorre em 15% a 35% dos casos após uso de endopróteses não-farmacológicas⁽³⁰⁻³²⁾. As explicações sobre as possíveis alterações processadas no endotélio vascular que poderiam resultar em reestenose no interior do stent encontram-se agrupadas em um modelo com base celular e molecular proposto por Welt e Rogers em 2002⁽³³⁾.

Na tentativa de prevenir a reestenose, foram testadas, sem sucesso, várias estratégias envolvendo fármacos de efeito sistêmico (trapidil, probucol, etc.) e diferentes dispositivos mecânicos (aterectomia direcional e rotacional, etc.)⁽³⁴⁻³⁸⁾. Apenas a braquiterapia, por meio da aplicação direta da radiação intracoronária, mostrou algum efeito promissor, atenuando a formação de tecido neointimal após o implante de stents⁽³⁹⁻⁴¹⁾. Entretanto, o entusiasmo inicial viu-se limitado pela ocorrência de reestenose nos segmentos imediatamente adjacentes aos stents, caracterizando o chamado “efeito de borda”. Além disso, foi evidenciada também a perda dos resultados iniciais intrastent no acompanhamento mais tardio (> 1 ano), caracterizando o fenômeno de *late catch-up*⁽⁴²⁾.

Em 1995 surgiu a ideia de se utilizar o próprio stent como veículo de liberação de fármacos potencialmente capazes de evitar o processo de reestenose. Conceitualmente, estes dispositivos compreendiam uma plataforma metálica recoberta por um polímero que funcionaria como carreador e controlador da liberação dos fármacos para prevenir a reestenose. Os stents farmacológicos surgiram da combinação do aumento do entendimento da biologia da reestenose com a escolha de fármacos direcionados a uma ou mais séries de modificações biológicas do processo reestenótico. Desde meados da década de 90, foram testados no ambiente pré-clínico diferentes tipos de fármacos, dotados de ação anti-inflamatória (dexametasona), antiproliferativa (sirolimus, paclitaxel, actinomicina D, angiopeptina, ácido micofenólico, "antisense", tacrolimus, everolimus), antimigratória (batimastat) e pró-endotelial (estrógeno). Alguns destes fármacos inclusive chegaram a ser testados no cenário clínico, a maioria sem resultado satisfatório no que se refere à prevenção da reestenose⁽⁴²⁻⁴⁶⁾.

O primeiro stent farmacológico a demonstrar efetividade clínica foi o stent Cypher (Cordis, Johnson & Johnson, Warren, NJ, EUA), com sirolimus, testado de forma pioneira em

humanos no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, no ano de 1999. O acompanhamento dos primeiros 30 pacientes tratados com este dispositivo demonstrou hiperplasia neointimal insignificante aos 4, 12, 24 e 48 meses⁽⁴⁷⁻⁵⁰⁾. Isto foi confirmado no estudo randomizado multicêntrico, RAVEL (*A Randomized Comparison of a Sirolimus-Eluting Stent With a Standard Stent for Coronary Revascularization*)⁽⁵¹⁾. Assim, a introdução dos stents farmacológicos marcou a terceira revolução da cardiologia intervencionista. A seguir, surgiu também o stent Taxus® (stent eluidor de paclitaxel; *Boston Scientific Corporation, Natick, MA, EUA*), que teve sua eficácia demonstrada em diversos ensaios clínicos controlados (série de estudos TAXUS)^(52,53), sendo também aprovado para uso comercial.

Os primeiros anos após o advento desta nova tecnologia na prática clínica foram de intenso otimismo, devido à marcante redução da ocorrência da reestenose coronária, nos mais diversos e complexos cenários clínicos e angiográficos⁽⁵⁴⁻⁵⁸⁾. Embora os stents farmacológicos de primeira geração Cypher® e Taxus® tenham atingido seu objetivo principal de maneira eficaz com a redução da ocorrência de reestenose, sua segurança foi limitada pela biocompatibilidade subótima dos polímeros e pela endotelização tardia do stent, podendo em alguns casos, resultar em trombozes tardias e muito tardias. Ambos os stents utilizavam polímeros duráveis espessos para transporte e liberação de seus agentes antiproliferativos. Em análises pré-clínicas, a presença permanente destes polímeros foi correlacionada a respostas inflamatórias e tóxicas locais⁽⁵⁹⁻⁶⁸⁾. Além disso, os polímeros duráveis empregados nos stents farmacológicos de primeira geração foram associados a complicações mecânicas (por exemplo, separação das lâminas do polímero e superfície polimérica “entrelaçada”, causando problemas de expansão do stent) e revestimento não uniforme, resultando em distribuição irregular do fármaco⁽⁶⁹⁾.

Alguns estudos de amostras patológicas *post-mortem* em pacientes com trombose tardia do stent farmacológico demonstraram que o retardo da cicatrização arterial, caracterizada por endotelização incompleta e persistência de fibrina, é um substrato importante subjacente^(70,71).

6.3 Stents farmacológicos com polímeros bioabsorvíveis

As novas gerações de stents farmacológicos utilizam polímeros mais biocompatíveis, reduzindo a inflamação crônica e melhorando a cicatrização, levando a menores taxas de trombose de stent e de nova revascularização do vaso alvo⁽⁶³⁾. Os stents farmacológicos com polímeros bioabsorvíveis, na maioria das vezes, utilizam o ácido poli L-lactídeo (PLLA) e o

ácido poli DL-lactídeo-co-glicolídeo (PDLLGA), que progressivamente decompõem-se em ésteres, até finalmente serem degradados em ácido láctico. Nos stents farmacológicos com polímero bioabsorvível, a liberação do fármaco ocorre não somente por difusão, mas também pela degradação da matriz polimérica.

Conforme já mencionado, o polímero durável presente nos stents farmacológicos de primeira geração parece ter um papel central na perpetuação do processo inflamatório local da parede vascular, podendo induzir a ocorrência de trombose tardia e muito tardia destas endopróteses. Uma das maneiras de minimizar este efeito negativo dos polímeros duráveis seria desenvolver sistemas com polímeros absorvíveis, que uma vez tendo cumprido sua finalidade seminal, de transportar e controlar a liberação dos fármacos antiproliferativos, iniciariam um processo biológico de fragmentação e absorção pelo organismo do indivíduo tratado. Além dos polímeros bioabsorvíveis, muitos destes sistemas utilizam-se de novos fármacos antiproliferativos com melhor perfil de segurança no ambiente pré-clínico, ou utilizam-se de fármacos antiproliferativos clássicos (sirolimus e paclitaxel), porém em doses menores⁽⁷²⁾. Outras modificações incluem plataformas de desenho mais moderno e menor perfil, facilitando a entrega dos dispositivos na lesão-alvo.

Entre os múltiplos processos fisiopatológicos apontados como predisponentes para trombose tardia e muito tardia destacam-se o retardo na endotelização das hastes, o remodelamento positivo com má-aposição adquirida, a disfunção endotelial, a reação inflamatória e as reações de hipersensibilidade causadas pela presença de polímero durável. Objetivando suplantiar as limitações e os eventos adversos relacionados aos stents de primeira geração, foram desenvolvidos diversos novos stents farmacológicos. Estes, apresentam variações na constituição da liga metálica, na espessura das hastes, no desenho das malhas, no polímero carreador do fármaco, na classe e dose do fármaco e/ou no local de liberação deste na superfície do stent. Formulou-se a hipótese de que, após a liberação do fármaco e a degradação do polímero biodegradável, permaneceria na parede arterial apenas a plataforma metálica (à semelhança de um stent não farmacológico), reduzindo as taxas de trombose tardia e muito tardia, sem prejuízo à prevenção da reestenose. A liberação do fármaco apenas na superfície externa do dispositivo (superfície em contato com a parede do vaso) poderia ainda prevenir o retardo da endotelização das hastes do stent, outro mecanismo que pode predispor a trombose.

O benefício dessa nova tecnologia foi demonstrado no estudo *Limus Eluted from a Durable versus Erodable Stent Coating (LEADERS)*⁽⁷³⁾, que comparou o stent BioMatrix[®], com polímero bioabsorvível, ao stent Cypher[®], com polímero durável. Ao final de 5 anos de

seguimento clínico, o grupo de pacientes tratados com o stent com polímero bioabsorvível apresentou tendência a menor incidência de eventos cardíacos adversos (22,3% vs. 26,1%; p para superioridade = 0,071) e uma significativa redução na taxa de trombose após o primeiro ano do procedimento (0,66% vs. 2,5%; p para superioridade = 0,003). O estudo *Comparison of the Everolimus Eluting With the Biolimus A9 Eluting Stent (COMPARE-II)* ⁽⁷⁴⁾ comparou, de forma randomizada (2:1), 2.707 pacientes tratados com stent farmacológico com biolimus A9 e polímero bioabsorvível (n = 1.795) vs. stent farmacológico eluidor de everolimus com polímero durável (n = 912). Ao final de 12 meses de seguimento, as taxas de eventos maiores combinados (óbito cardíaco, IAM e nova revascularização) foram comparáveis entre os stents (5,2% vs. 4,8%; p de não inferioridade < 0,001).

Posteriormente, o estudo *NOBORI Biolimus-Eluting Versus XIENCE/PROMUS Everolimus-Eluting Stent Trial (NEXT)* ⁽⁷⁵⁾ randomizou (1:1) 3.235 pacientes para comparar estes stents de segunda geração. Da mesma forma que no estudo COMPARE-II, não houve diferença significativa na ocorrência de reestenose e de trombose com esses dispositivos. Conforme observado até o presente, nenhum estudo individualmente conseguiu demonstrar superioridade entre os novos stents farmacológicos com polímeros duráveis ou bioabsorvíveis. Isso se deve, em parte, ao fato de que as taxas de eventos clínicos adversos após o uso desses dispositivos são atualmente muito baixas, necessitando de estudos com um número muito grande de pacientes para que haja adequado poder estatístico para tais comparações.

6.4 Espessura das hastes

Apesar de alguns estudos com stents não farmacológicos terem demonstrado redução de reestenose angiográfica e de reestenose clínica, o benefício das hastes finas ainda não foi claramente demonstrado na era dos stents farmacológicos. Dentre os estudos com stents não farmacológicos, destaca-se o estudo ISAR STEREO 2, que comparou hastes ultrafinas (50 mm) versus hastes espessas (140 mm), mostrando incidência significativamente menor de reestenose clínica quando hastes mais finas foram utilizadas, em stents com a mesma constituição da plataforma metálica ⁽⁷⁶⁾. Além disso, uma análise estratificada de ensaios clínicos randomizados comparando stents farmacológicos de 1ª geração e stents farmacológicos de 2ª geração revelou que o uso de stents farmacológicos de hastes mais finas foi associado a uma redução significativa de infarto agudo do miocárdio. Uma recente meta-análise comparando stents farmacológicos com polímeros bioabsorvíveis versus polímeros duráveis não mostrou redução

nos desfechos clínicos adversos em favor dos stents de nova geração, embora tenha demonstrado uma tendência de redução das taxas de trombose de stent. Neste estudo, observamos uma variação significativa na espessura das hastes dos stents com polímero bioabsorvível disponíveis, podendo este ser um fator contribuinte para a falha destes dispositivos em demonstrar superioridade em relação aos dispositivos de mais antigas gerações⁽⁷⁷⁾.

A espessura das hastes vem sendo classificada em 4 grupos: Ultrafina (60 – 80 µm), fina (81 - 100 µm), intermediária (101-120 µm) e espessa (>120 µm). Uma metanálise publicada em 2021 por Iantrono et al. ⁽⁷⁸⁾ comparando stents de composição semelhantes e espessura de grupos diferentes (ultrafina vs. fina vs. intermediária vs. espessa) demonstrou redução significativa de trombose de stent e de infarto agudo do miocárdio em pacientes submetidos ao implante de stents com hastes ultrafinas quando comparados com pacientes submetidos ao implante de stents com hastes espessas. Uma subanálise do grupo envolvendo apenas stents com polímero durável demonstrou os mesmos resultados em favor das hastes ultrafinas. Esta metanálise também demonstrou de forma significativa que o benefício era crescente quanto menor a espessura das hastes. Quando comparadas hastes ultrafinas e hastes finas, não houve diferença significativa, apenas uma tendência favorável às hastes ultrafinas.

As melhorias na tecnologia dos stents farmacológicos envolveram não apenas modificações na composição do polímero, mas também na estrutura da plataforma e na composição da liga metálica que, por sua vez, permitiram a criação de hastes mais finas. Notavelmente, enquanto as hastes mais grossas fornecem melhor resistência radial, elas também aumentam a estagnação e o turbilhonamento sanguíneo, o que conseqüentemente pode aumentar o risco de trombose ⁽⁷⁹⁾. Kastrati et al., ⁽⁸⁰⁾ demonstraram já em 2001 que a espessura da haste está diretamente relacionada ao desenvolvimento de hiperplasia neointimal e aumento da trombogenicidade. Além disso, a espessura das hastes do stent farmacológico influencia na má aposição das hastes e na formação da cobertura neointimal ⁽⁸¹⁾. A sobreposição de stents farmacológicos é frequentemente necessária para tratar lesões longas e, nesses locais, o aumento do turbilhonamento do fluxo e estagnação sanguínea demonstraram ser exagerados nos stents que possuem hastes mais espessas ⁽⁸²⁾.

Dados recentes mostram evidências convincentes de que o risco de trombose de stent e infarto agudo do miocárdio em 1 ano é significativamente maior com plataformas bioabsorvíveis (conhecidos no Brasil como “stents” bioabsorvíveis) em comparação com stents farmacológicos contemporâneos, ⁽⁸³⁻⁸⁴⁾ um achado que certamente é multifatorial mas que pode

ter grande contribuição da espessura das hastes, que aumentou para mais de 150 µm nestes dispositivos. Importante ressaltar que a composição do esqueleto da plataforma também pode afetar significativamente na trombogenicidade do dispositivo.

O stent analisado nesta tese apresenta hastes ultrafinas, o que, aliado a composição biodegradável de sua base polimérica, pode ter impacto direto nos bons desfechos encontrados. Observamos que tanto a análise dos dados da ACQ quanto a análise dos dados da TCO relacionados ao ganho luminal agudo não levantam preocupações quanto a força radial do dispositivo enquanto os resultados de eficácia foram bastante satisfatórios, com boa cobertura tecidual adquirida em um processo controlado, sem hiperplasia exagerada.

6.5 Stent eluidor de sirolimus com polímero bioabsorvível – Inspiron

O stent Inspiron® possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para comercialização no Brasil. O Inspiron® é um stent farmacológico balão expansível, pré-montado em cateter-balão de angioplastia de troca rápida, e possui uma plataforma metálica de cromo-cobalto, com hastes de 75 µm de espessura. O stent foi projetado em anéis corrugados, com ângulo final máximo entre as hastes de 45 graus em sua forma expandida. Esses anéis são feitos de células curtas (1,1 mm), o que permite aumentar o número de células e aumenta a homogeneidade da cobertura metálica em segmentos angulados e curvos. A ligação entre os anéis é realizada por meio de ligações em forma de onda curta (65 µm) que proporcionam uma área de diâmetro máximo circunferencial de aproximadamente 6 mm, a fim de permitir o acesso aos ramos laterais. As faces externas das hastes do stent Inspiron® são recobertas por uma camada de 5 µm de ácido poli-L-lático (PLLA, do inglês *poli-L-lactic acid*) e ácido poli-DL-lático-co-glicólico (PDLLGA, do inglês *poly-DL-lactic-co-glycolic acid*), um polímero bioabsorvível que carrega e controla a liberação do fármaco antiproliferativo sirolimus.

O fármaco utilizado é o sirolimus na quantidade de aproximadamente 4,4 µg/mm. A dose total sofre pequenas variações de acordo com o comprimento do stent. Investigações *in vivo*, usando o modelo porcino, mostraram que 80% da dose total de sirolimus é liberada durante o primeiro mês após o implante do stent Inspiron®, e que o recobrimento polimérico que o carrega é clivado em ácidos monoméricos, e totalmente eliminado do organismo primariamente como água e gás carbônico ao final de 6 a 9 meses do implante do dispositivo.

Os stents Inspiron® estarão disponíveis em diâmetros e comprimentos abaixo discriminados na Tabela 9.

Tabela 9 - Matriz de tamanhos do dispositivo em investigação

Diâmetro (mm)	Comprimento (mm)							
2.25	9	13	16	19	23	29	33	38
2.50	9	13	16	19	23	29	33	38
2.75	9	13	16	19	23	29	33	38
3.00	9	13	16	19	23	29	33	38
3.50	9	13	16	19	23	29	33	38
4.00	9	13	16	19	23	29	33	38

mm: milímetros

O Inspiron® foi submetido a testes pré-clínicos para assegurar a segurança e a eficácia do dispositivo de acordo com padrões e orientações relevantes. Dentre outros, estes testes incluíram a avaliação *in vivo* em modelo porcino e a análise de biocompatibilidade, esterilidade, características de liberação de droga, propriedades mecânicas e estabilidade do dispositivo. Esse dispositivo nacional foi comparado a seu equivalente não farmacológico, em um estudo randomizado “*first-in-man*”, apresentando redução significativa da perda luminal tardia e do percentual de obstrução neointimal⁽⁸⁵⁾. Um registro com 470 pacientes acompanhados por um ano ratificou a eficácia e o bom perfil de segurança do dispositivo, apresentando baixíssimas taxas de falência do vaso-alvo⁽⁸⁶⁾. O estudo Destiny comparou o stent Inspiron® com um stent farmacológico comercialmente disponível (Biomatrix®), que anteriormente demonstrou ter um desempenho notável quando comparado aos stents farmacológicos de primeira geração. Esse estudo demonstrou não inferioridade do Inspiron® em relação ao stent eluidor de Biolimus e ambos os stents apresentaram bons resultados clínicos e angiográficos no primeiro ano⁽⁸⁷⁾. Estes resultados foram mantidos na análise de 5 anos do mesmo grupo de pacientes⁽⁸⁸⁾.

Os resultados do estudo mostraram que a cobertura tecidual do stent Inspiron ocorreu em mais de 90% das hastes estudadas já no primeiro mês e apresentou aumento significativo ao longo dos meses. Os tempos estudados parecem precoces para entender se esta progressão da hiperplasia neointimal estabiliza ou se progride para níveis de reestenose. Uma análise dos pacientes do estudo Destiny submetidos a TCO 9 meses após o implante demonstrou que a cobertura tecidual encontrava-se em 99% das hastes estudadas e que a área de obstrução pela hiperplasia neointimal apresentava-se < 5%, denotando que o processo de cicatrização do stent Inspiron® ocorre de forma controlada⁽⁸⁹⁾.

6.6 O papel da Tomografia de Coerência Óptica na compreensão da trombose de stent

Embora a tecnologia dos stents farmacológicos continue a melhorar com o tempo, eventos clínicos tardios ainda são frequentemente encontrados. As duas principais apresentações da falha tardia dos stents são a reestenose e a trombose intrastent. Em ambos os casos, a compreensão do mecanismo da falha do stent pode ser avaliada através da tomografia de coerência óptica (TCO). A excelente resolução da TCO e o claro delineamento da interface do stent permitem avaliar os stents intracoronários em grande detalhe. Devido ao feixe de luz da tomografia de coerência óptica ser completamente refletido pela haste metálica do stent, a imagem gerada se traduz por um sinal brilhante intenso na sua superfície, formando uma sombra em direção à parede do vaso. Desta forma, delimita-se com alta precisão as áreas do stent e da luz, bem como as distâncias das hastes para a luz do vaso individualmente (análise haste a haste do stent). O uso dessa tecnologia tem o potencial de melhorar os resultados clínicos agudos e de longo prazo em pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea.

O mecanismo da trombose tardia tem sido estudado *in vivo* com ultrassom intravascular, tomografia de coerência óptica e em pequenas análises histológicas *post mortem*. Os dois principais mecanismos relacionados a este evento são a cobertura incompleta das hastes metálicas por tecido neointimal e a neoaterosclerose intrastent.

Cobertura incompleta das hastes pode ser encontrada em três cenários distintos, classificados de acordo com a posição das estruturas em relação à parede do vaso. O primeiro cenário é a endotelização incompleta, que ocorre em um stent que se encontra bem expandido e bem apostado às paredes do vaso. Nesta situação, a trombose pode ocorrer devido a descontinuação precoce da terapia de dupla antiagregação plaquetária mas também podem ocorrer nas trombooses tardias, devido a retardos na endotelização que podem estar relacionados à espessura das hastes, ao polímero carreador do fármaco e ao tipo, dose e disposição do fármaco na plataforma do stent ⁽⁹⁰⁾. Embora a TCO não tenha resolução para avaliar uma camada simples de endotélio, estruturas com cobertura inadequada são relativamente simples de serem observadas por virtualmente não apresentarem vestígios de neointima em sua face luminal, além de terem maior brilho e margens mais finas. Um bom exemplo de estruturas não cobertas é visto quando a TCO é realizada imediatamente após o implante do stent.

O segundo cenário está relacionado à má aposição persistente. Neste caso, o stent está mal apostado desde seu implante, representando um nicho para a formação de trombos durante a evolução. Para que uma má aposição persista à longo prazo, é necessário que exista um espaço

considerável entre as estruturas metálicas e a parede do vaso (usualmente > 300 µm). Menores graus de má aposição geralmente se resolvem ao longo do tempo. Neste cenário, a TCO mostra um espaço preenchido por sangue atrás das estruturas, com trombo presente no local da má aposição e que frequentemente se estende para trás das hastes do stent.

O terceiro cenário está relacionado à má aposição adquirida. Um mecanismo peculiar de má aposição que ocorre tardiamente em um stent que estava bem expandido e bem aposto no momento do seu implante. Neste caso, a TCO pode mostrar a presença do trombo por trás das hastes do stent, em um espaço entre as estruturas metálicas e a parede do vaso, que surgiu durante a evolução. Este mecanismo, mais encontrado em stents farmacológicos, é o remodelamento positivo, no qual ocorre uma dilatação do vaso atribuída aos efeitos citotóxicos locais do fármaco e às reações inflamatórias e de hipersensibilidade causadas pelo polímero. O termo “evaginação coronária” é usado para descrever essa dilatação local delimitada com aspecto em dedo-de-luva⁽⁹¹⁾. Nestes casos, é comum encontrar estruturas desprovidas de cobertura tecidual e a presença de trombos aderidos é facilmente identificada. Diferentemente da má aposição persistente descrita acima, o diâmetro do vaso no local da má aposição adquirida é maior do que o diâmetro do vaso nas referências proximal e distal. A avaliação das imagens da TCO no corte longitudinal é útil para a percepção dos contornos do stent relativos à parede do vaso e ajuda a diferenciar entre estes dois mecanismos. Estas “evaginações coronárias” são 10 vezes mais comuns nos stents de primeira geração do que nos stents de novas gerações^(91,92).

Uma etiologia radicalmente diferente de trombose do stent é o processo da neoaterosclerose, que envolve a ruptura ou a erosão de uma placa de aterosclerose formada *de novo*, sobre a plataforma do stent, com formação aguda do trombo^(93,94). Ao contrário dos mecanismos descritos previamente, a cobertura tecidual do stent está completa e o trombo se origina pela instabilidade de uma placa aterosclerótica com a clássica exposição do *core* lipídico necrótico na luz do vaso, causada pela injúria endotelial. Neoaterosclerose é um *continuum* do espectro da hiperplasia neointimal no qual, em adição à proliferação de células musculares lisas, ocorre deposição de células lipídicas, calcificação e neoangiogênese, de forma similar à formação de uma placa aterosclerótica de vaso nativo. A neoaterosclerose é tipicamente identificada na avaliação por TCO por apresentar sinal de intensidade heterogênea, com bordas difusas e alto grau de atenuação, sugestivos de lagos lipídicos e por áreas precisamente definidas de atenuação do sinal, sugestivas de depósitos de cálcio⁽⁹³⁾. Ruptura de placa pode ser vista como uma fissura na capa fibrosa neointimal que apresenta comunicação com o lago lipídico. A ruptura da placa pode ocorrer de forma espontânea ou, mais raramente, secundária

à fratura do stent. Trombose tardia devido a neoaterosclerose costuma ocorrer no acompanhamento muito tardio desses pacientes⁽⁹⁵⁾.

É importante ressaltar que a etiologia da trombose do stent pode ser multifatorial, envolvendo mais do que um dos mecanismos descritos acima. Adriaenssens et al.⁽⁹⁶⁾ realizaram o maior estudo em pacientes acometidos pela trombose de stents que foram submetidos a TCO para compreensão do mecanismo de falha do dispositivo e demonstraram que hastes descobertas e mal apostas foram o achado mais frequente, com incidência diminuindo progressivamente entre o implante do stent e a apresentação clínica. A observação dominante mais frequente variou de acordo com o tempo de apresentação em relação ao implante. Hastes descobertas e subexpansão foram mais comuns em trombooses agudas e subagudas enquanto neoaterosclerose e hastes descobertas foram o achado predominante nas trombooses tardias e muito tardias. No presente estudo, verificamos baixa incidência de má aposição, visto que todos os procedimentos foram otimizados com o auxílio da TCO. Os pequenos segmentos de má aposição apresentaram melhora significativa nas 3 coortes estudadas e não verificamos casos de má aposição adquirida.

6.7 Terapia de dupla antiagregação plaquetária

A importante contribuição da imagem intravascular conforme descrito acima, levantando informações sobre o mecanismo de falha dos stents (trombose/reestenose), permitiu o aprimoramento crescente da técnica de angioplastia, com impacto prognóstico em alguns cenários, como nas angioplastias complexas. A terapia antiplaquetária dupla (TAPD), constituída pela associação de aspirina com um inibidor do receptor P2Y₁₂, é a base do tratamento de pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea⁽⁹⁷⁻⁹⁹⁾. O racional para a prescrição destas medicações é baseada na necessidade de reduzir a coagulabilidade sanguínea durante o processo de cicatrização e de progressiva endotelização das estruturas do stent, processo variável de acordo com o tipo de dispositivo implantado e com as condições clínicas do paciente⁽¹⁰⁰⁾.

A plataforma metálica destes dispositivos é um forte indutor da agregação plaquetária. O uso prolongado da TAPD reduz a ocorrência de eventos trombóticos às custas de um aumento no risco de sangramento, que por sua vez, pode levar ao aumento da mortalidade por todas as causas. Classicamente, a recomendação era de 1 mês após implante de stents não

farmacológicos (SNF) e mais prolongada após implante de stents farmacológicos (SF), uma vez que a ação local do fármaco antiproliferativo retarda o processo de endotelização vascular.

As primeiras recomendações sobre o tempo de dupla antiagregação plaquetária foram determinadas quase que de forma empírica, resultado do conhecimento adquirido por meio de pequenos estudos observacionais *post mortem*, que analisaram a histologia de pacientes acometidos pela trombose do stent.

Recentemente, vários estudos randomizados objetivaram avaliar qual seria o tempo ideal para a suspensão da TAPD de forma segura, variando de 1 a 6 meses após o implante dos stents farmacológicos de nova geração. Devido à raridade deste desfecho, os estudos têm poder estatístico limitado, ainda deixando em aberto qual a duração adequada a ser adotada em cada cenário clínico. Estudos observacionais encontraram uma forte associação entre o abandono precoce da dupla antiagregação plaquetária e a trombose de stent, particularmente quando a descontinuação ocorre logo após o implante do dispositivo. Esta preocupação com as taxas de trombose levou ao desenvolvimento das novas gerações de stents farmacológicos, com melhora substancial do perfil de cicatrização endotelial⁽¹⁰¹⁻¹⁰⁴⁾.

Atualmente, a duração recomendada da TAPD para pacientes após implante de stent farmacológico (SF) é de pelo menos 12 meses para pacientes com síndrome coronária aguda (SCA) e de seis meses para pacientes com doença arterial coronária crônica, podendo ser reduzida para 3 meses nos pacientes com alto risco de sangramento. Apesar destas recomendações, o momento ideal para suspender a TAPD e manter monoterapia continua sendo assunto de debate devido ao contínuo aprimoramento das tecnologias dos SF e ao advento de potentes inibidores do receptor P2Y₁₂^(105,106).

Com base na evidência do estudo LEADERS FREE⁽¹⁰⁷⁾, recomenda-se o uso de TAPD por 1 mês em pacientes com elevado risco de sangramento tratados com SF sem polímero e liberador do fármaco Biolimus®. O estudo LEADERS FREE incluiu pacientes com pelo menos um critério de alto risco para sangramento (idade \geq 75 anos, uso de anticoagulante oral, anemia, plaquetopenia, sangramento prévio, AVC, etc.), mostrando segurança e eficácia em favor do stent BioFreedom (stent farmacológico sem polímero, liberador do fármaco biolimus – Biosensors) em comparação com SNF, ambos submetidos a regime de TAPD por apenas 1 mês.

Em cenário ainda mais controverso, os estudos REDUCE e DAPT-STEMI encontraram que 3 e 6 meses de TAPD, respectivamente, foram não inferiores aos tradicionais 12 meses recomendados pelos *guidelines* europeu e americano após síndrome coronária aguda. O estudo DAPT-STEMI⁽¹⁰⁸⁾ recrutou 870 pacientes com SCA com supradesnivelamento do segmento

ST submetidos à angioplastia primária com SF, randomizados para TAPD curta (6 meses) ou TAPD longa (12 meses), sendo observada não inferioridade em termos de mortalidade geral, infarto, nova revascularização do vaso alvo, AVC ou sangramento maior (TAPD curta 4,8% vs TAPD longa 6,6%; $p = 0,004$ para não inferioridade). O estudo REDUCE⁽¹⁰⁹⁾ recrutou 1496 pacientes com SCA submetidos à angioplastia com SF e demonstrou que a TAPD por 3 meses foi não inferior a 12 meses em termos de mortalidade geral, infarto, trombose de stent, AVC, revascularização do vaso alvo ou sangramento maior (TAPD curta 8,2% vs TAPD longa 8,4%; $p < 0,001$ para não inferioridade).

Seguindo a mesma linha, o estudo SENIOR⁽¹¹⁰⁾ avaliou um stent farmacológico eluidor de everolimus com polímero bioabsorvível (*Synergy*[®] – *Boston Scientific*) associado a curta duração de TAPD (1 mês para ICP na doença estável e 6 meses para ICP na SCA) em pacientes acima de 75 anos em comparação com stents não farmacológicos. Esse stent farmacológico de nova geração sob regime de TAPD de curta duração mostrou redução no desfecho composto de morte por todas as causas, infarto, AVC e revascularização do vaso alvo (RR 0.71 [IC95%: 0.52–0.94]; $p=0.02$), às custas de menor revascularização do vaso alvo (RR 0.29 [0.11- 0.54]; $p=0.0002$), em comparação ao SNF. Recém-publicado, o estudo *EVOLVE Short DAPT*⁽¹¹¹⁾ ratificou a segurança de utilizar TAPD por 3 meses quando comparada com 12 meses após implante de stents farmacológicos de última geração em pacientes com alto risco de sangramento.

O estudo MASTER DAPT⁽¹¹²⁾, publicado em outubro de 2021, é de grande importância para a discussão desta dissertação. Neste estudo envolvendo pacientes com alto risco de sangramento submetidos ao implante de stents eluidores de sirolimus e polímero bioabsorvível, a descontinuação da terapia antiplaquetária dupla em uma mediana de 34 dias após a ICP não foi inferior à continuação do tratamento por uma duração mediana de 193 dias em relação à incidência de eventos clínicos adversos líquidos e eventos adversos cardiovasculares ou cerebrais maiores, além de estar associado a uma incidência menor de sangramento maior ou sangramento “não maior” clinicamente relevante. O stent utilizado no estudo MASTER DAPT é um stent de nova geração que teve sua cobertura tecidual avaliada nos primeiros 3 meses após o implante, em desenho semelhante ao do estudo REPAIR, demonstrando cobertura tecidual em aproximadamente 85% das hastes no primeiro mês, ligeiramente abaixo dos 90,41% de cobertura tecidual atingidos no presente estudo. Este é o primeiro ensaio clínico randomizado que se baseou na avaliação da cobertura tecidual para predizer o tempo ideal de TAPD. Seus resultados nos trazem maior segurança para inferir que a cobertura tecidual pode estar

intimamente relacionada ao processo de endotelização e que o estudo REPAIR traz informações relevantes para que o stent *Inspiron*[®] seja testado com segurança no cenário da TAPD abreviada.

6.8 Endotelização dos stents eluidores de *sirolimus*

Os efeitos do dispositivo implantado na parede arterial relacionados à endotelização das hastes claramente não tem efeito de classe. Em relação ao fármaco utilizado, seu mecanismo de ação, sua farmacocinética, farmacodinâmica e quantidade utilizada são fatores que impactam diretamente no processo de cicatrização. Testes pré-clínicos em modelos animais são uma parte importante do processo regulatório usado para determinar a segurança e eficácia dos stents farmacológicos e continuam sendo o método mais eficaz para avaliar as respostas vasculares a esses dispositivos antes do uso em seres humanos. Embora seja bem reconhecido que o reparo arterial após a colocação de stents em animais ocorre mais rapidamente do que no homem, a sequência de eventos biológicos associados à cicatrização é notavelmente semelhante⁽¹¹³⁾. A escolha do fármaco e a cinética de liberação são componentes importantes da tecnologia dos stents farmacológicos porque determinam o tipo de resposta vascular e o tempo de cicatrização. Alguns estudos sobre os efeitos dos stents de 1ª geração (*Cypher*[®] e *Taxus*[®]) na parede arterial descreveram a sequência de cicatrização destes dispositivos. Ambos contavam com a mesma estratégia geral de uso e administração de fármacos não direcionadas à parede arterial usando potentes agentes antiproliferativos para prevenir a formação neointimal exagerada. Os fármacos que iniciaram a era dos SF foram sirolimus e paclitaxel. Embora reduzam as taxas de reestenose, interrompendo a proliferação neointimal por mecanismos diferentes, ambos os fármacos retardam o crescimento endotelial, levantando preocupações relacionadas à qualidade da cicatrização e ao tempo necessário para a completa endotelização⁽¹¹⁴⁻¹¹⁵⁾. O sirolimus inibe o alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) e previne a degradação de p27kip1, um inibidor de quinase dependente de ciclina que desempenha um papel importante na regulação da migração e proliferação das células musculares lisas vasculares⁽¹¹⁶⁻¹¹⁸⁾. Mais pertinente para o processo de cicatrização arterial, o sirolimus também é um potente inibidor da proliferação de células endoteliais por meio da desativação da via da p70S6 quinase, etapa essencial para a progressão do ciclo celular em resposta aos fatores de crescimento⁽¹¹⁹⁾.

Estudos pré-clínicos com stents eluidores de sirolimus mostraram uma série de efeitos biológicos na cicatrização da parede arterial, inflamação e crescimento neointimal. Suzuki et

al.⁽¹²⁰⁾, relataram maior quantidade de fibrina acumulada nos stents eluidores de sirolimus em comparação com stents não farmacológicos em artérias coronárias porcinas, embora o grau de endotelização fosse semelhante entre os grupos. Carter et al.,⁽¹²¹⁾ descreveram os efeitos a longo prazo dos stents Cypher® em artérias coronárias porcinas, dentre as quais destaca-se a inflamação arterial caracterizada por células gigantes que progrediu gradualmente de 90 a 180 dias com um aumento correspondente na formação neointimal. A formação de granulomas não foi mencionada. Embora a análise de Western blot do tecido em 90 dias para p27kip1 tenha sido significativamente maior do que para os stents não farmacológicos, a área de hiperplasia neointimal não apresentou diferença significativa.

A dose de sirolimus utilizada também passou a ser alvo de estudo, visto que seu impacto na inibição da endotelização se tornou evidente. Estudo realizado por Klugherz et al.⁽¹²²⁾ em modelos animais demonstrou que baixas doses do fármaco (64g por stent) apresentaram resultados semelhantes em relação à inibição da hiperplasia neointimal, sem aumento da inflamação ou prejuízo maior no processo de endotelização quando comparadas a altas doses (196g por stent). Van der Gissen et al.⁽¹²³⁾ também demonstraram em estudo histológico em modelos animais que o uso de dispositivos com baixas doses de *sirolimus* reduziram os sinais de atraso da cicatrização sem prejudicar a formação da hiperplasia neointimal. O estudo REDOX⁽¹²⁴⁾, realizado em humanos, demonstrou através do ultrassom intracoronário, manutenção dos resultados dos stents eluidores de baixas doses de *sirolimus* após 1 ano de acompanhamento.

Uma das principais críticas aos estudos pré-clínicos para aprovação do FDA dos stents Cypher® e Taxus®, realizados em modelos animais no início da era dos stents farmacológicos, foi a falha em detectar diferenças significativas nas respostas de cicatrização da parede arterial quando comparadas aos stents não farmacológicos nos primeiros 28 dias após o implante, uma vez que os dados angioscópicos e de autópsia em humanos demonstravam claramente diferenças significativas na cicatrização^(125,126). Uma explicação razoável é que o corte de tempo de 28 dias não foi apropriado para a avaliação do endotélio nos modelos porcinos, uma vez que, apesar das etapas da cicatrização ocorrerem de forma semelhante, o processo é mais rápido nos modelos animais. Finn et al.,⁽¹²⁷⁾ estabeleceram o curso temporal da cicatrização em modelos suínos e em coelhos, avaliando animais em cortes de tempo seriados após o implante de stents farmacológicos. Foram encontradas diferenças relativas nas taxas de cicatrização com o modelo suíno mostrando endotelização completa em 14 dias, enquanto no coelho a endotelização ocorreu em 21 dias. O mesmo grupo comparou 23 autópsias de pacientes

submetidos ao implante de stents farmacológicos com 25 pacientes submetidos ao implante de stents metálicos, pareados por idade, sexo, artéria tratada e duração do implante, e demonstrou uma cicatrização arterial retardada, evidenciada pela persistência de fibrina, espessamento neointimal mínimo, e endotelização incompleta dos stents farmacológicos de 1ª geração em comparação com os stents não farmacológicos ⁽¹²⁷⁾. Cobertura tecidual pobre em células endoteliais foi consistentemente documentada nos casos relacionados aos stents farmacológicos, independentemente da duração do implante, o que contrastou com os achados patológicos dos stents não farmacológicos, mostrando células musculares lisas neointimais abundantes e deposição de proteoglicanos, além de mínima deposição de fibrina nas hastes dos stents. A endotelização foi completa na maioria dos pacientes submetidos ao implante de stents não farmacológicos, consistente com estudos patológicos anteriores que sugeriram endotelização completa em 3 a 4 meses, com presença de quantidade satisfatória de células musculares lisas entre 9 e 18 meses⁽¹²⁸⁻¹³⁰⁾.

Esses achados são complementados por estudos angioscópicos em humanos que compararam stents eluidores de sirolimus com stents não farmacológicos. Kotani et al., ⁽¹²⁵⁾ relataram que 13 de 15 stents eluidores de sirolimus tiveram cobertura neointimal incompleta 3 a 6 meses após a colocação do stent, enquanto todos os 22 stents não farmacológicos demonstraram cobertura completa. A trombose tardia do stent, definida como qualquer trombo rico em plaquetas ocupando 25% do lúmen 30 dias após o implante do SF, foi observada em 14 dos 23 pacientes que receberam stents farmacológicos. O principal achado patológico relacionado a trombose tardia foi o atraso significativamente maior na cicatrização arterial, caracterizada pela falta de endotelização e deposição persistente de fibrina em uma média de aproximadamente 6 meses após o implante do stent farmacológico. Em contrapartida, o momento da trombose tardia do stent não farmacológico foi significativamente mais precoce do que em stents farmacológicos de 1ª geração ^(127,128). Outros fatores relacionados à técnica do procedimento e inerentes ao paciente como implante de stents em posição ostial ou bifurcação, aposição incompleta das hastes e penetração das hastes em um núcleo necrótico parecem estar intimamente relacionados ao atraso na endotelização. A morfologia da placa subjacente pode afetar a cicatrização quando as hastes do stent penetram profundamente no núcleo necrótico não estando em contato com áreas celulares. Agentes lipofílicos como o sirolimus tendem a persistir por mais tempo quando as hastes estão localizadas no núcleo necrótico, por tratar-se de um segmento avascular. Stents nos segmentos em que existem ramos laterais também predis põem à trombose, induzindo distúrbios de fluxo e alterações no estresse de cisalhamento

(131,132). Placas fortemente calcificadas podem impedir o desdobramento uniforme das hastes, levando a má aposição e distúrbios de fluxo que podem influenciar o padrão de cicatrização tecidual por meio de estímulos de crescimento induzidos por forças de cisalhamento (133).

Além desses fatores de risco, o sirolimus também contribui indiretamente para a criação de um ambiente pró-trombogênico e pró-inflamatório. A inibição do mTOR pelo sirolimus aumenta a expressão de trombina e de fator de necrose tumoral (TNF α) em células endoteliais e monócitos (134-136).

Finn et al.⁽¹²⁷⁾ descreveram a evolução das alterações morfológicas após o implante em humanos dos 2 stents de 1ª geração (Cypher® e Taxus®) e dos stents não farmacológicos através do tempo, em cortes de 2 semanas a 18 meses. Nas primeiras 2 semanas, os depósitos de fibrina são o achado predominante sem diferença significativa entre os stents estudados. As principais diferenças se iniciam a partir do terceiro mês. Aos 3 meses, os stents não farmacológicos apresentam cicatrização completa, incluindo uma camada neointimal bem estabelecida, com pico de espessura neointimal em torno de 9 a 12 meses e discreta regressão entre 15 e 18 meses. Os stents Cypher® mostram, a partir do terceiro mês, um infiltrado inflamatório proeminente, com depósitos de fibrina, raras células endoteliais e musculares lisas, e aumento pouco significativo da espessura neointimal entre 15 a 18 meses. Em contraste, os stents Taxus® apresentam depósitos de fibrina mais abundantes ao redor das hastes do stent até o 18º mês, processo inflamatório menos proeminente além de desenvolvimento mais evidente da hiperplasia neointimal. Estas observações são um marco na compreensão do processo de endotelização dos stents e elucidaram que a cicatrização tecidual não tem efeito de classe.

Otsuka et al.⁽¹³⁷⁾ demonstraram em estudo patológico de autópsias de pacientes submetidos a implante de stents de segunda geração eluidores de everolimus e stents de primeira geração eluidores de sirolimus e paclitaxel que os stents de segunda geração apresentaram cobertura tecidual mais avançada, com menos inflamação, menos depósitos de fibrina e menores taxas de tombose tardia e muito tardia, quando comparados com os stents de primeira geração. Importante ressaltar que não existe, até o presente momento, comprovação de superioridade clínica entre os fármacos comercialmente utilizados em stents de mesma geração. A redução da dose e o emprego de sua distribuição apenas na face em contato com a parede arterial parecem ter minimizado os efeitos deletérios do *sirolimus* no processo de cicatrização, fazendo com que os resultados clínicos dos stents farmacológicos de nova geração eluidores de *sirolimus* sejam satisfatórios.

6.9 Endotelização vs. cobertura tecidual avaliada pela TCO

Estudos pré-clínicos mostraram que a cobertura tecidual avaliada pela TCO pode corresponder a formação de neointima com endotelização adequada, a acúmulo de fibrina ou a células inflamatórias em intensa atividade, com ou sem endotélio subjacente. Embora Templin et al.,⁽¹³⁸⁾ tenham identificado uma melhor detecção da cobertura tecidual com a TCO em relação ao USIC, a correlação entre cobertura tecidual e endotelização ainda não está clara. Soucy et al.,⁽¹³⁹⁾ encontraram uma grande contribuição (86-96%) de células endoteliais para a cobertura tecidual em modelos animais após implante de stents farmacológicos e não farmacológicos, enquanto Malle et al.⁽¹⁴⁰⁾ reportaram uma baixa proporção de neointima madura no tecido neointimal. Murase et al.,⁽¹⁴¹⁾ descreveram uma associação entre a homogeneidade da cobertura tecidual avaliada pela TCO com a qualidade da resposta ao teste de acetilcolina, denotando recuperação significativa da função endotelial enquanto Gwon et al.,⁽⁹⁷⁾ não encontraram tal correlação. Apesar de sua potente resolução, a TCO é incapaz de detectar finas camadas endoteliais abaixo de 10 μm de espessura.

Diversos estudos foram publicados destacando a utilidade da TCO na detecção e quantificação da hiperplasia neointimal. Matsumoto et al.⁽¹⁴²⁾ estudaram 34 pacientes, 6 meses após o implante de stents eluidores de sirolimus. A média da espessura neointimal foi de 52,5 μm e a prevalência de hastes cobertas por uma fina camada de neointima, indetectável pelo USIC, foi de 64%, enquanto a média do percentual de cobertura tecidual foi de 89%. De forma similar, Takano et al.⁽¹⁴³⁾ estudaram 21 pacientes, 3 meses após o implante de stents eluidores de sirolimus, através da TCO. As taxas de hastes não cobertas e de hastes não cobertas associadas à má aposição foram de 15% e 6% respectivamente. Estes achados foram mais frequentes em pacientes com síndrome coronária aguda do que em pacientes estáveis (18% vs 13%, $p < 0.001$; 8% vs 5%, $p < 0.005$, respectivamente). O mesmo grupo reportou os achados da TCO no seguimento de 2 anos, demonstrando que a espessura neointimal em 2 anos foi maior do que em 3 meses ($71 \pm 93 \mu\text{m}$ vs. $29 \pm 41 \mu\text{m}$, respectivamente; $p < 0.001$), que a frequência de hastes não cobertas foi menor ao longo do tempo (5% vs. 15%, respectivamente; $p < 0.001$) e que a prevalência de pacientes que persistiam com algum grau de estruturas não cobertas foi a mesma⁽¹⁴⁴⁾. Chen et al.⁽¹⁴⁵⁾ estudaram 10 pacientes submetidos a angioplastia com stents eluidores de sirolimus e compararam com 13 pacientes submetidos ao implante de stent convencional através da TCO em diferentes períodos do tempo. Os autores identificaram que os pacientes que receberam stents farmacológicos apresentaram maior número de hastes

mal apostas e maior número de hastes não cobertas, de forma significativa. Os resultados destes estudos observacionais foram compatíveis com evidências provenientes de estudos histológicos *post-mortem* que demonstram que os stents farmacológicos de primeira geração causavam cicatrização tecidual deficitária, resultando em endotelização incompleta e persistência de fibrina^(7,70), implicando estes achados como um possíveis substrato para a trombose dos stents⁽³⁾.

Tanigawa et al.,⁽⁸¹⁾ usaram a TCO para avaliar 64 pacientes que apresentaram trombose de stent muito tardia, conseguindo identificar pelo menos uma provável causa de trombose em 98% dos casos. Os mais prevalentes foram má aposição das hastes, encontrada em 34,5% dos casos e hastes não cobertas, demonstradas em 12,1% dos pacientes. Guagliumi et al.,⁽⁹⁾ também identificaram a presença de hastes não cobertas como o principal achado da TCO correlacionada a trombose de stent⁽⁹⁾, enquanto Adriaenssens et al.⁽⁹⁶⁾ demonstraram que hastes não cobertas e mal apostas avaliadas pela TCO foram o achado predominante em pacientes acometidos por trombose de stent no maior estudo publicado nesta área.

O estudo *LEADERS* foi o primeiro grande estudo multicêntrico, randomizado que incorporou uma subanálise com TCO para avaliar a cobertura tecidual após o implante de stents farmacológicos. Esse subestudo comparou um stent eluidor de biolimus e polímero bioabsorvível com um stent eluidor de sirolimus e polímero durável, concluindo que a cobertura tecidual do stent com polímero bioabsorvível eluidor de biolimus foi mais completa no tempo estudado⁽¹⁴⁶⁾. Outro estudo, conduzido por Moore et al.,⁽¹⁴⁷⁾ comparou um stent eluidor de *sirolimus* e polímero durável com um stent eluidor de *sirolimus* livre de polímero. O estudo mostrou que embora o stent com polímero tenha apresentado menor espessura neointimal, > 10% de suas hastes não estavam cobertas e > 25% de suas hastes estavam protruído para o lúmen ao final de 90 dias. O stent livre de polímero apresentou maior espessura neointimal porém com menos de 5% de hastes não cobertas e menos de 3% de hastes protruído para o lúmen. Apesar dos stents eluidores de *sirolimus* com polímero durável terem eficácia comprovada na redução das taxas de revascularização do vaso-alvo devido à redução da hiperplasia neointimal, hastes não cobertas e hastes protruídas para o lúmen são considerados desfechos substitutos para o risco de trombose do stent, indicando retardo na cicatrização tecidual, exposição das hastes metálicas na corrente sanguínea e distúrbios do fluxo. Estes achados desafiaram os paradigmas de que uma menor hiperplasia neointimal é sinônimo de melhor cicatrização, demonstrando que uma camada suficiente de neointima para cobrir as estruturas metálicas e prevenir a protrusão das hastes pode ser suficiente para garantir a

segurança do dispositivo. A avaliação precisa da cobertura neointimal após o implante de stents farmacológicos tem se mostrado fundamental para prever a segurança. Como vimos, enquanto stents farmacológicos de 1ª geração podem permanecer descobertos mesmo 2 anos após seu implante, stents farmacológicos de nova geração mostram excelente cobertura neointimal já nos primeiros meses.

Recentemente, o estudo DISCOVERY 1TO3 avaliou a cobertura tecidual de um stent com polímero bioabsorvível após 1, 2 e 3 meses, mostrando que a cobertura tecidual no terceiro mês foi de 95,2% para stents únicos e de 95,4% para stents em sobreposição. A cobertura tecidual total foi de 85,1% e 87,9% após 1 e 2 meses, respectivamente, demonstrando um perfil de cobertura tecidual muito precoce. A avaliação da cobertura tecidual deste estudo foi conduzido com o sistema OFDI (do inglês *Optical frequency domain imaging*) cujo sistema é comparável ao da TCO convencional⁽¹⁴⁸⁾. Os dados deste estudo foram utilizados para o desenvolvimento do estudo MASTER DAPT, buscando o tempo ideal para a abreviação da TAPD. Os autores consideraram que 85% de hastes cobertas no primeiro mês poderiam ser suficientes para evitar trombose dos stents e comparou o uso de TAPD por um mês contra pelo menos três meses em pacientes com alto risco de sangramento. Os resultados demonstraram segurança com a redução de sangramentos sem aumento das taxas de mortalidade, infarto agudo do miocárdio e trombose de stent quando adotada a estratégia de TAPD abreviada. O estudo REPAIR apresentou resultados semelhantes, com cobertura tecidual acima de 90% já no primeiro mês e acima de 97% no terceiro mês. Os achados do presente estudo fornecem informações relevantes para que o stent Inspiron[®] seja testado neste cenário, objetivando maior segurança para os pacientes submetidos ao seu implante no futuro.

6.10 Limitações

Faz-se necessário destacar importantes limitações desta análise. Em primeiro lugar, destaca-se o pequeno número de pacientes recrutados, uma vez que se trata de um estudo de caráter exploratório e, portanto, sem uma análise estatística formal para cálculo do tamanho amostral. A confirmação dos achados do presente estudo necessitará de estudos com populações mais amplas. Além disso, o caráter invasivo do desenho do estudo, submetendo o paciente a novo cateterismo cardíaco com imagem intravascular, limita a inclusão mais abrangente de pacientes, tanto do ponto de vista logístico, quanto relacionado ao custo. Outra limitação é que o reestudo com TCO nos cortes de tempo pré-determinados não foi realizada no mesmo

paciente. Ainda, os períodos de 1, 2 e 3 meses podem ser precoces para avaliar a cobertura tecidual das hastes dos stents.

Como já comentado na discussão, a relação entre cobertura tecidual e endotelização ainda é incerta. Precisamos de mais dados correlacionando cobertura tecidual avaliada por TCO e histopatologia para compreender a formação neointimal através de imagem intravascular. A cobertura tecidual é um parâmetro quantitativo, ainda não sendo possível avaliar a qualidade e/ou a maturidade da endotelização através da imagem intravascular até a presente data.

Outro ponto a ser destacado é que apesar de multicêntrico, a grande maioria dos pacientes foi incluída em um único centro. Os resultados do presente estudo não podem ser extrapolados para intervenções que não são guiadas por imagem intravascular, realidade ainda distante no Brasil.

7 CONCLUSÕES E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

7 CONCLUSÕES E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

O stent nacional Inspiron® com implante otimizado através da TCO apresenta cobertura tecidual muito precoce, com mais de 90% das hastes cobertas no primeiro mês e mais de 97% no terceiro mês.

A reparação tecidual ocorre de forma homogênea, apresentando espessura da hiperplasia neointimal, área da hiperplasia neointimal e percentual de obstrução compatíveis com um processo de cicatrização homogêneo e controlado em todas as fases estudadas. A endotelização precoce tem o potencial de reduzir o tempo necessário de TAPD, mantendo a eficácia e melhorando a segurança da intervenção coronária percutânea.

O dispositivo em estudo foi concebido com refinamentos em todos os principais aspectos do desenvolvimento dos stents farmacológicos, passando pelo sistema de entrega (baixa complacência), pela plataforma (hastes ultra finas), pelo revestimento polimérico (fino, abluminal, biodegradável) e pelo fármaco (sirolimus em baixa dose). O conjunto dessas modificações, pelo menos em teoria, pode estar associado à diminuição da injúria ao endotélio vascular, o que levaria a uma resposta cicatricial aprimorada.

Ensaio clínico randomizado se faz necessário para determinar a eficácia e a segurança da intervenção coronária percutânea em pacientes submetidos a um regime mais curto de dupla antiagregação plaquetária em pacientes submetidos ao implante de stents de nova geração. O estudo REPAIR traz informações relevantes para que o stent Inspiron® seja testado com segurança no cenário da TAPD abreviada.

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mehran R, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-47.
2. Iakovou I, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *Jama*. 2005;293(17):2126-30.
3. Joner M, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(1):193-202.
4. Stone GW, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1663-74.
5. Kirtane AJ, et al. The "final" 5-year follow-up from the ENDEAVOR IV trial comparing a zotarolimus-eluting stent with a paclitaxel-eluting stent. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(4):325-33.
6. Bhatt DL. Examination of new drug-eluting stents-top of the class! *Lancet*. 2012;380(9852):1453-5.
7. Finn AV, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation*. 2007;115(18):2435-41.
8. Farb A, et al. Pathological mechanisms of fatal late coronary stent thrombosis in humans. *Circulation*. 2003;108(14):1701-6.
9. Guagliumi G, et al. Examination of the in vivo mechanisms of late drug-eluting stent thrombosis: findings from optical coherence tomography and intravascular ultrasound imaging. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(1):12-20.
10. Colombo A, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation*. 1995;91(6):1676-88.
11. Zhang Y, et al. Comparison of intravascular ultrasound versus angiography-guided drug-eluting stent implantation: a meta-analysis of one randomised trial and ten observational studies involving 19,619 patients. *EuroIntervention*. 2012;8(7):855-65.
12. Klersy C, et al. Use of IVUS guided coronary stenting with drug eluting stent: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials and high quality observational studies. *Int J Cardiol*. 2013;170(1):54-63.
13. Jang JS, et al. Intravascular ultrasound-guided implantation of drug-eluting stents to improve outcome: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(3):233-43.

14. Ahn JM, et al. Meta-analysis of outcomes after intravascular ultrasound-guided versus angiography-guided drug-eluting stent implantation in 26,503 patients enrolled in three randomized trials and 14 observational studies. *Am J Cardiol.* 2014;113(8):1338-47.
15. Koganti S, Kotecha T, Rakhit RD. Choice of intracoronary imaging: When to use intravascular ultrasound or optical coherence tomography. *Interv Cardiol.* 2016;11(1):11-6.
16. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet.* 1978;1(8058):263.
17. Gruntzig A, Kumpe DA. Technique of percutaneous transluminal angioplasty with the Gruntzig balloon catheter. *AJR Am J Roentgenol.* 1979;132(4):547-52.
18. Nunes GL, et al. Acute occlusion after coronary angioplasty. Early management and late course. *Arq Bras Cardiol.* 1993;60(6):399-403.
19. Schwartz RS, et al. Restenosis after balloon angioplasty. A practical proliferative model in porcine coronary arteries. *Circulation.* 1990;82(6):2190-200.
20. Serruys PW, 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(8):489-95.
21. Fischman DL, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 1994;331(8):496-501.
22. Van Belle E, et al. Two-pronged antiplatelet therapy with aspirin and ticlopidine without systemic anticoagulation: an alternative therapeutic strategy after bailout stent implantation. *Coron Artery Dis.* 1995;6(4):341-5.
23. Hall P, et al. A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound-guided stent implantation. *Circulation.* 1996;93(2):215-22.
24. Abizaid A, et al. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial. *Circulation.* 2001;104(5):533-8.
25. Abizaid A, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(3):584-9.
26. Antoniucci D, et al. Restenosis after coronary stenting in current clinical practice. *Am Heart J.* 1998;135(3):510-8.
27. Libby P, et al. A cascade model for restenosis. A special case of atherosclerosis progression. *Circulation.* 1992;86(6 Suppl):Iii47-52.

28. Schwartz RS, et al. Artery size, neointima, and remodeling: time for some standards. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(7):2087-94.
29. Staab ME, et al. Arterial remodeling after experimental percutaneous injury is highly dependent on adventitial injury and histopathology. *Int J Cardiol.* 1997;58(1):31-40.
30. Labinaz M, et al. Time course and importance of neoadventitial formation in arterial remodeling following balloon angioplasty of porcine coronary arteries. *Cardiovasc Res.* 1999;41(1):255-66.
31. Costa MA, et al. Three-dimensional intravascular ultrasonic volumetric quantification of stent recoil and neointimal formation of two new generation tubular stents. *Am J Cardiol.* 2000;85(2):135-9.
32. Wilcox JN, et al. Perivascular responses after angioplasty which may contribute to postangioplasty restenosis: a role for circulating myofibroblast precursors? *Ann N Y Acad Sci.* 2001;947:68-90.
33. Welt FG, Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(11):1769-76.
34. Serruys PW, et al. The TRAPIST Study. A multicentre randomized placebo controlled clinical trial of trapidil for prevention of restenosis after coronary stenting, measured by 3-D intravascular ultrasound. *Eur Heart J.* 2001;22(20):1938-47.
35. Nunes GL, et al. Role of probucol in inhibiting intimal hyperplasia after coronary stent implantation: a randomized study. *Am Heart J.* 2006;152(5):914.e1-7.
36. Nakamura M, et al. Efficacy and feasibility of helixcision for debulking neointimal hyperplasia for in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002;57(4):460-6.
37. King SB, et al. Balloon angioplasty versus new device intervention: clinical outcomes. A comparison of the NHLBI PTCA and NACI registries. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(3):558-66.
38. Stankovic G, et al. Comparison of directional coronary atherectomy and stenting versus stenting alone for the treatment of de novo and restenotic coronary artery narrowing. *Am J Cardiol.* 2004;93(8):953-8.
39. Leon MB, et al. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med.* 2001;344(4):250-6.
40. Munoz JS, et al. Intracoronary brachytherapy. Treatment of in-stent restenosis with the Beta-Cath system. Initial experience in Latin America. *Arq Bras Cardiol.* 2004;83(1):63-8; 57-62.
41. Albiero R, et al. Edge restenosis after implantation of high activity (32)P radioactive beta-emitting stents. *Circulation.* 2000;101(21):2454-7.

42. Feres F, et al. Angiographic and intravascular ultrasound findings of the late catch-up phenomenon after intracoronary beta-radiation for the treatment of in-stent restenosis. *J Invasive Cardiol.* 2005;17(9):473-7.
43. Hong MK, et al. Late intravascular ultrasound findings of patients treated with brachytherapy for diffuse in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004;63(2):208-14.
44. Abizaid A, et al. First human experience with the 17-beta-estradiol-eluting stent: the Estrogen And Stents To Eliminate Restenosis (EASTER) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(6):1118-21.
45. Abizaid A, et al. Randomized, double-blind, multicenter study of the polymer-based 17-beta estradiol-eluting stent for treatment of native coronary artery lesions: six-month results of the ETHOS I trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;70(5):654-60.
46. Abizaid A, et al. IMPACT Trial: angiographic and intravascular ultrasound observations of the first human experience with mycophenolic acid-eluting polymer stent system. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005;66(4):491-5.
47. Sousa JE, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation.* 2001;103(2):192-5.
48. Sousa JE, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation.* 2001;104(17):2007-11.
49. Sousa JE, et al. Two-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up after implantation of sirolimus-eluting stents in human coronary arteries. *Circulation.* 2003;107(3):381-3.
50. Sousa JE, et al. Four-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up of patients treated with sirolimus-eluting stents. *Circulation.* 2005;111(18):2326-9.
51. Serruys PW, et al. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (RANDOMIZED study with the sirolimus-eluting VELOCITY balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery Lesions) trial. *Circulation.* 2002;106(7):798-803.
52. Stone GW, et al. Long-term safety and efficacy of paclitaxel-eluting stents final 5-year analysis from the TAXUS Clinical Trial Program. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(5):530-42.
53. Chieffo A, Colombo A. Polymer-based paclitaxel-eluting coronary stents. Clinical results in de novo lesions. *Herz.* 2004;29(2):147-51.

54. Sousa JE, et al. Sirolimus-eluting stent for the treatment of in-stent restenosis: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2003;107(1):24-7.
55. Abizaid A, et al. Sirolimus-eluting stents inhibit neointimal hyperplasia in diabetic patients. Insights from the RAVEL Trial. *Eur Heart J*. 2004;25(2):107-12.
56. Abizaid A, et al. Twelve-month outcomes with a paclitaxel-eluting stent transitioning from controlled trials to clinical practice (the WISDOM Registry). *Am J Cardiol*. 2006;98(8):1028-32.
57. Abizaid A, et al. The sirolimus-eluting Cypher Select coronary stent for the treatment of bare-metal and drug-eluting stent restenosis: insights from the e-SELECT (Multicenter Post-Market Surveillance) registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(1):64-71.
58. Serruys PW, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(10):961-72.
59. Bertrand OF, et al. Biocompatibility aspects of new stent technology. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(3):562-71.
60. Nakazawa G, et al. Drug-eluting stent safety: findings from preclinical studies. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(10):1379-91.
61. Nakazawa G, et al. Delayed arterial healing and increased late stent thrombosis at culprit sites after drug-eluting stent placement for acute myocardial infarction patients: an autopsy study. *Circulation*. 2008;118(11):1138-45.
62. Virmani R, et al. Drug-eluting stents: caution and concerns for long-term outcome. *Coron Artery Dis*. 2004;15(6):313-8.
63. Hezi-Yamit A, et al. Impact of polymer hydrophilicity on biocompatibility: implication for DES polymer design. *J Biomed Mater Res A*. 2009;90(1):133-41.
64. Feres F, Costa JR, Jr., Abizaid A. Very late thrombosis after drug-eluting stents. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;68(1):83-8.
65. Cook S, et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation*. 2007;115(18):2426-34.
66. Siqueira DA, et al. Late incomplete apposition after drug-eluting stent implantation: incidence and potential for adverse clinical outcomes. *Eur Heart J*. 2007;28(11):1304-9.
67. Kounis NG, Hahalis G, Theoharides TC. Coronary stents, hypersensitivity reactions, and the Kounis syndrome. *J Interv Cardiol*. 2007;20(5):314-23.

68. Pendyala LK, et al. Endothelium-dependent vasomotor dysfunction in pig coronary arteries with Paclitaxel-eluting stents is associated with inflammation and oxidative stress. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2(3):253-62.
69. Luscher TF, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation.* 2007;115(8):1051-8.
70. Finn AV, et al. Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(7):1500-10.
71. Silva GV, et al. Comparative healing response after sirolimus- and paclitaxel-eluting stent implantation in a pig model of restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;73(6):801-8.
72. Hossainy S, Prabhu S. A mathematical model for predicting drug release from a biodegradable drug-eluting stent coating. *J Biomed Mater Res A.* 2008;87(2):487-93.
73. Serruys PW, et al. Improved safety and reduction in stent thrombosis associated with biodegradable polymer-based biolimus-eluting stents versus durable polymer-based sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: final 5-year report of the LEADERS (Limus Eluted From A Durable Versus ERodable Stent Coating) randomized, noninferiority trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(8):777-89.
74. Vlachojannis GJ, et al. Biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer everolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: Final 5-year report from the COMPARE II Trial (Abluminal Biodegradable Polymer Biolimus-Eluting Stent Versus Durable Polymer Everolimus-Eluting Stent). *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(12):1215-21.
75. Natsuaki M, et al. Five-year outcome of a randomised trial comparing second-generation drug-eluting stents using either biodegradable polymer or durable polymer: the NOBORI biolimus-eluting versus XIENCE/PROMUS everolimus-eluting stent trial (NEXT). *EuroIntervention.* 2018;14(7):815-8.
76. Pache J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO- 2) trial. *Am J Cardiol.* 2018 Nov 15;122(10):1652-60.
77. El-Hayek G, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing biodegradable polymer drug-eluting stent to second-generation durable polymer drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:462–73.
78. Iantorno M, et al. Metanalysis of the impact of strut thickness on outcomes in patients with drug-eluting stents in a coronary artery. *Am J Cardiol.* 2018 Nov 15;122(10):1652-60.
79. Kolandaivelu K, et al. Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer-drug coatings. *Circulation.* 2011;123:1400–09.

80. Kastrati A, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation*. 2001;103:2816–21.
81. Tanigawa J, et al. The influence of strut thickness and cell design on immediate apposition of drug-eluting stents assessed by optical coherence tomography. *Int J Cardiol* 2009;134:180–88.
82. Raber L, et al. Impact of stent overlap on angiographic and long-term clinical outcome in patients undergoing drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1178–88.
83. Byrne RA, et al. 2-year clinical and angiographic outcomes from a randomized trial of polymer-free dual drug-eluting stents versus polymer-based Cypher and Endeavor [corrected] drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* .2010;55:2536–43.
84. Kufner S, et al. Five-year outcomes from a trial of three limus-eluting stents with different polymer coatings in patients with coronary artery disease: final results from the ISAR-TEST 4 randomised trial. *EuroIntervention* 2016;11: 1372–79.
85. Ribeiro EE, et al. First-in-man randomised comparison of a novel sirolimus-eluting stent with abluminal biodegradable polymer and thin-strut cobalt-chromium alloy: INSPIRON-I trial. *EuroIntervention*. 2014;9(12):1380-4.
86. Prado GF, et al. Clinical performance of a novel ultrathin strut, low-dose, sirolimus-eluting stent with abluminal-only biodegradable polymeric coating for patients undergoing percutaneous coronary intervention in the daily practice. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2015;5(6):414-9.
87. Lemos PA, et al. Metallic limus-eluting stents abluminally coated with biodegradable polymers: angiographic and clinical comparison of a novel ultra-thin sirolimus stent versus biolimus stent in the DESTINY Randomized Trial. *Cardiovasc Ther* 2015;33:367–71.
88. Guy F.A. et al. Comparative clinical performance of two types of drug-eluting stents with abluminal biodegradable polymer coating: Five-year results of the DESTINY randomized trial. *Rev Port Cardiol*. 2021 Feb;40(2):71-6.
89. Costa JR Jr, et al. Intravascular imaging comparison of two metallic limus-eluting stents abluminally coated with biodegradable polymers: IVUS and OCT results of the DESTINY trial. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017 Feb;33(2):161-68.
90. Zhang BC, Karanasos A, Regar E. OCT demonstrating neoatherosclerosis as part of the continuous process of coronary artery disease. *Herz*. 2015;40(6):845-54.
91. Armstrong EJ, et al. Predictors and outcomes of recurrent stent thrombosis: results from a multicenter registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(10):1105-13.

92. Yeo KK, et al. Contemporary clinical characteristics, treatment, and outcomes of angiographically confirmed coronary stent thrombosis: results from a multicenter California registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012;79(4):550-6.
93. Takano M, et al. Appearance of lipid-laden intima and neovascularization after implantation of bare-metal stents extended late-phase observation by intracoronary optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2009;55(1):26-32.
94. Nakazawa G. Stent thrombosis of drug eluting stent: pathological perspective. *J Cardiol.* 2011;58(2):84-91.
95. Prati F, et al. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2010;31(4):401-15.
96. Adriaenssens T, et al. Prevention of Late Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European Effort (PRESTIGE) Investigators. Optical coherence tomography findings in patients with coronary stent thrombosis: A Report of the PRESTIGE Consortium (Prevention of Late Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European Effort). *Circulation.* 2017 Sep 12;136(11):1007-21.
97. Gwon HC, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation.* 2012;125(3):505-13.
98. Kim BK, et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(15):1340-8.
99. Feres F, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *Jama.* 2013;310(23):2510-22.
93. Schulz-Schupke S, et al. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J.* 2015;36(20):1252-63.
94. Didier R, et al. 6- Versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: final results of the ITALIC Trial (Is There a Life for DES After Discontinuation of Clopidogrel). *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(12):1202-10.
95. Colombo A, et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6-versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(20):2086-97.

96. Valgimigli M, et al. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation*. 2012;125(16):2015-26.
97. Levine GN, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(5):1243-75.
98. Gwon HC, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation*. 2012;125(3):505-13.
99. Kim BK, et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(15):1340-8.
100. Feres F, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *Jama*. 2013;310(23):2510-22.
101. Schulz-Schupke S, et al. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J*. 2015;36(20):1252-63.
102. Didier R, et al. 6- Versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: final results of the ITALIC Trial (Is There a Life for DES After Discontinuation of Clopidogrel). *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(12):1202-10.
103. Colombo A, et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6-versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(20):2086-97.
104. Valgimigli M, et al. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation*. 2012;125(16):2015-26.
105. Giustino G et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1298-310.
106. Feres F, et al. Diretriz da SBC e SBHCI sobre Intervenção Coronária Percutânea. *Arq Bras Cardiol* 2017 109(1Supl.1):1-81
107. Urban P, et al. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med*. 2015;373:2038-47.

108. Kedhi E. DAPT STEMI: a randomized trial of 6-month vs 12-month DAPT after DES implantation in STEMI. Proceedings of the TCT 2017; November 1st 2017; Denver, US. Abstracts TCT 2017; 2017. p. 46.
109. Suryapranata H. REDUCE: a randomized trial of 3-month vs 12-month DAPT after implantation of a bioabsorbable polymer-based metallic DES with a luminal CD34+ antibody coating in patients with ACS. Proceedings of the TCT 2017; November 1st 2017; Denver, US. Abstracts TCT 2017; 2017. p. 85.
110. Varenne O, et al. A randomized trial of a bioresorbable polymer-based metallic DES vs BMS with short DAPT in patients with coronary artery disease older than 75 years: the SENIOR trial. Proceedings of the TCT 2017; November 1st 2017; Denver, US. Abstracts TCT 2017; 2017. p. 85.
111. Kirtane AJ, et al. Primary results of the EVOLVE Short DAPT Study: Evaluation of 3-month dual antiplatelet therapy in high bleeding risk patients treated with a bioabsorbable polymer-coated everolimus-eluting stent. *Circ Cardiovasc Interv*. 2021 Mar;14(3):e010144.
112. Valgimigli M, et al. Dual antiplatelet therapy after pci in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* 2021; 385:1643-55.
113. Virmani R, et al. Drug eluting stents: are human and animal studies comparable? *Heart*. 2003;89:133–38.
114. Parry TJ, et al. Drug-eluting stents: sirolimus and paclitaxel differentially affect cultured cells and injured arteries. *Eur J Pharmacol*. 2005;524(1): 19 –29.
115. Axel DI, et al. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation*. 1997;96:636–45.
116. Fukuda D, et al. Potent inhibitory effect of sirolimus on circulating vascular progenitor cells. *Circulation*. 2005;111(1): 926 –31.
117. Tanner FC, et al. Differential effects of the cyclin-dependent kinase inhibitors p27(Kip1), p21(Cip1), and p16(Ink4) on vascular smooth muscle cell proliferation. *Circulation*. 2000;101(1):2022–25.
118. Sun J, et al. Role for p27(Kip1) in vascular smooth muscle cell migration. *Circulation*. 2001; 103:2967–72.
119. Vinals F, Chambard JC, Pouyssegur J. P70 S6 kinase-mediated protein synthesis is a critical step for vascular endothelial cell proliferation. *J Biol Chem*. 1999;274:2676–82.
120. Suzuki T, et al. Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. *Circulation*. 2001; 104:1188-93.
121. Carter AJ, et al. Long-term effects of polymer-based, slow-release, sirolimus-eluting stents in a porcine coronary model. *Cardiovasc Res*. 2004;63:617– 24.

122. Klugherz BD, et al. Twenty-eight-day efficacy and pharmacokinetics of the sirolimus-eluting stent. *Coron Artery Dis.* 2002;13:183–88.
123. Van der Giessen WJ, et al. Lowering the dose of sirolimus, released from a nonpolymeric hydroxyapatite coated coronary stent, reduces signs of delayed healing. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009 Apr;2(4):284-90.
124. Nakamura M, et al. Efficacy of reduced-dose sirolimus-eluting stents in the human coronary artery: serial IVUS analysis of neointimal hyperplasia and luminal dimension. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70:946–51.
125. Kotani J, et al. Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angioscopic findings. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2108–11.
126. Joner M, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:193–202.
127. Finn AV, et al. Strut Coverage as a Marker of Endothelialization. *Circulation.* 2007;116:e550.
128. Farb A, et al. Pathological mechanisms of fatal late coronary stent thrombosis in humans. *Circulation.* 2003;108: 1701–06.
129. Grewe PH, et al. Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: pathologic findings in human specimen. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:157– 63.
130. Farb A, et al. Extracellular matrix changes in stented human coronary arteries. *Circulation.* 2004;110:940 –47.
131. Ge L, et al. Clinical and angiographic outcome after implantation of drug-eluting stents in bifurcation lesions with the crush stent technique: importance of final kissing balloon post-dilation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:613–20.
132. Goodall A. Role of shear stress and turbulence on platelets in blood conduits and on endothelial cells in arterial conduits. In: *Endoluminal Stenting.* Sigwart U, Bailliere Tindall: New York.1996. p.52–9.
133. LaDisa JF Jr, et al. Alterations in regional vascular geometry produced by theoretical stent implantation influence distributions of wall shear stress: analysis of a curved coronary artery using 3D computational fluid dynamics modeling. *Biomed Eng Online.* 2006;5:40.
134. Steffel J, et al. Rapamycin, but not FK-506, increases endothelial tissue factor expression: implications for drug-eluting stent design. *Circulation.* 2005;112:2002–2011.
135. Steffel J, Luscher TF, Tanner FC. Tissue factor in cardiovascular diseases: molecular mechanisms and clinical implications. *Circulation.* 2006;113:722–31.

136. Guha M, Mackman N. The phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway limits lipopolysaccharide activation of signaling pathways and expression of inflammatory mediators in human monocytic cells. *J Biol Chem*. 2002;277:32124–32.
137. Otsuka F, et al. Pathology of second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in humans. *Circulation*. 2014 Jan 14;129(2):211-23.
138. Templin C, et al. Coronary optical frequency domain imaging (OFDI) for in vivo evaluation of stent healing: comparison with light and electron microscopy. *Eur Heart J*. 2010 Jul;31(14):1792-801.
139. Soucy NV, et al. Strut tissue coverage and endothelial cell coverage: a comparison between bare metal stent platforms and platinum chromium stents with and without everolimus-eluting coating. *EuroIntervention*. 2010 Nov;6(5):630-7.
140. Malle C, et al. Tissue characterization after drug-eluting stent implantation using optical coherence tomography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013 Jun;33(6):1376-83.
141. Murase S, et al. The relationship between re-endothelialization and endothelial function after DES implantation: comparison between paclitaxel eluting stent and zotarolims eluting stent. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;83(3):412-17.
142. Matsumoto D, et al. Neointimal coverage of sirolimus-eluting stents at 6-month follow-up: evaluated by optical coherence tomography. *Eur Heart J*. 2007;28(8):961-7.
143. Takano M, et al. Evaluation by optical coherence tomography of neointimal coverage of sirolimus-eluting stent three months after implantation. *Am J Cardiol*. 2007;99(8):1033-8.
144. Takano M, et al. Long-term follow-up evaluation after sirolimus-eluting stent implantation by optical coherence tomography: do uncovered struts persist? *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(9):968-9.
145. Chen BX, et al. Neointimal coverage of bare-metal and sirolimus-eluting stents evaluated with optical coherence tomography. *Heart*. 2008;94(5):566-70.
146. Barlis P, et al. An optical coherence tomography study of a biodegradable vs. durable polymer-coated limus-eluting stent: a LEADERS trial sub-study. *Eur Heart J*. 2010;31(2):165-76.
147. Moore P, et al. A randomized optical coherence tomography study of coronary stent strut coverage and luminal protrusion with rapamycin-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(5):437-44.
148. Chevalier B, et al. Serial assessment of strut coverage of biodegradable polymer drug-eluting stent at 1, 2, and 3 months after stent implantation by optical frequency domain imaging: The DISCOVERY 1TO3 Study (Evaluation With OFDI of Strut Coverage of

Terumo New Drug Eluting Stent With Biodegradable Polymer at 1, 2, and 3 Months). *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10(12):004801.

149. Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas. Diretrizes para apresentação de Diretrizes e Teses da USP – Parte IV (Vancouver); 3ª edição – São Paulo: 2016. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima Dos Santos, Maria Marta Nascimento, Suely Campos Cardoso.