

Os Stents Farmacológicos são Seguros e Eficazes em Longo Prazo?

Are Drug-Eluting Stents Safe and Effective in the Long Term?

Sanjay Sastry e Marie-Claude Morice

Institut Cardiovasculaire Paris Sud, Massy - France

Resumo

A introdução de *stents* farmacológicos em 2002 revolucionou a cardiologia invasiva através da redução de reestenoses. No final de 2006 surgiram relatos de aumento da incidência de trombose tardia de *stent* com esses *stents* em comparação com os de metal sem revestimento, provavelmente em decorrência do atraso de endotelização. No entanto, esses estudos continham sérias falhas metodológicas. Meta-análises posteriores mostraram de forma clara um risco apenas discretamente aumentado de trombose tardia de *stent* entre todos os grupos de pacientes. Um achado importante foi o de que os *stents* farmacológicos proporcionaram benefício significativo e mantido devido à redução de reestenose e, portanto, de revascularização de repetição. Vários registros obtidos na prática clínica confirmaram esses resultados e sugeriram que o uso de *stents* farmacológicos em situações mais complexas não está associado a resultados desfavoráveis. A trombose de *stent* é um problema multifatorial no qual o *stent* é apenas um dos elementos. Novos estudos serão necessários para determinar a técnica para o procedimento e o esquema antiplaquetário ideais. Os *stents* farmacológicos são seguros e eficazes em longo prazo, embora estudos intensivos continuem sendo realizados com o propósito de reduzir o risco de trombose de *stent* na próxima geração.

Introdução

Os *stents* farmacológicos (SF) chegaram ao mundo da intervenção coronariana percutânea (ICP) em 2002 e quase imediatamente começaram a mudar a cardiologia moderna. O uso de *stents* metálicos (SM) convencionais reduziu drasticamente a incidência de revascularização miocárdica (RM) de emergência e de trombose vascular aguda na década de 1990 (Figura 1)^{1,2}.

Estudos randomizados mostraram que os SF conseguiram contornar a falha que persistia nos *stents*: a ocorrência de reestenose. O seguimento de seis meses do estudo RAVEL

confirmou um índice de 0% de reestenose, revascularização do vaso alvo (RVA) e trombose de *stent*³. O estudo SIRIUS mostrou que os *stents* revestidos com sirolimus (SRS) estavam associados a uma redução muito significativa de reestenose intra-segmento em comparação com os SM, e que essa diferença era evidente em uma ampla gama de pacientes e lesões com as mais diversas características⁴. O estudo TAXUS IV mostrou resultados semelhantes usando *stents* revestidos com paclitaxel (SRP)⁵.

O fim dos SF?

Entretanto, as primeiras nuvens despontaram no horizonte no início de 2004, com um relato detalhado de quatro pacientes que haviam sofrido trombose de *stent* decorridos mais de onze meses do implante do SF após a interrupção da terapia antiplaquetária⁶. Novas dúvidas surgiram após um estudo histológico de SF meses após sua colocação, no qual o atraso de endotelização era evidente⁷. Os autores correlacionaram esse atraso com um risco aumentado de trombose de *stent* em SF quando comparado a SM. A seguir, o estudo BASKET-LATE, que acompanhou pacientes até 18 meses após a colocação de *stent*, mostrou uma frequência aumentada de trombose tardia de *stent* e morte cardíaca ou infarto do miocárdio (IM) após a suspensão do clopidogrel em pacientes tratados com SF em comparação com SM (Figura 2)⁸.

A verdadeira reação contra os SF teve início no Congresso da Sociedade Européia (CSE) em setembro de 2006, quando Camenzind apresentou uma meta-análise de estudos randomizados sobre SF de primeira geração, mostrando uma maior frequência de óbitos e IM com onda Q em pacientes tratados com SF em comparação com SM⁹. Os resultados não foram estatisticamente significativos, mas de fato mostraram uma tendência clara entre 18 meses e três anos após a colocação do *stent*, tanto para SRP quanto para SRS. Em outra apresentação que chamou a atenção, Nordmann sugeriu que os SRS estavam associados a um aumento significativo de mortalidade não cardíaca aos dois e três anos de seguimento, em comparação com SM¹⁰. Esses relatos geraram manchetes sensacionalistas na mídia leiga, inclusive em jornais como o *The New York Times* e o *The Wall Street Journal*. Havia duas limitações metodológicas principais nos estudos de Camenzind e cols.⁹ e Nordmann e cols.¹⁰, no entanto. Em primeiro lugar, nenhum dos dois foi uma meta-análise propriamente dita, uma vez que os dados utilizados foram retirados de outros trabalhos e apresentações, e não de informações diretas dos pacientes. Em segundo lugar, as definições de trombose de *stent* variaram de tal forma entre os estudos incluídos, que ficou invalidada uma meta-análise coerente. Apesar disso,

Palavras-chave

Stents farmacológicos, reestenose, trombose, intervenção coronariana percutânea.

Correspondência: Marie-Claude Morice •

Institut Cardiovasculaire Paris Sud, 6 Avenue du Noyer Lambert, 91300, Massy - France

E-mail: mc.morice@icps.com.fr

Artigo recebido em 20/05/08; revisado recebido em 17/06/08; aceito em 10/07/08.

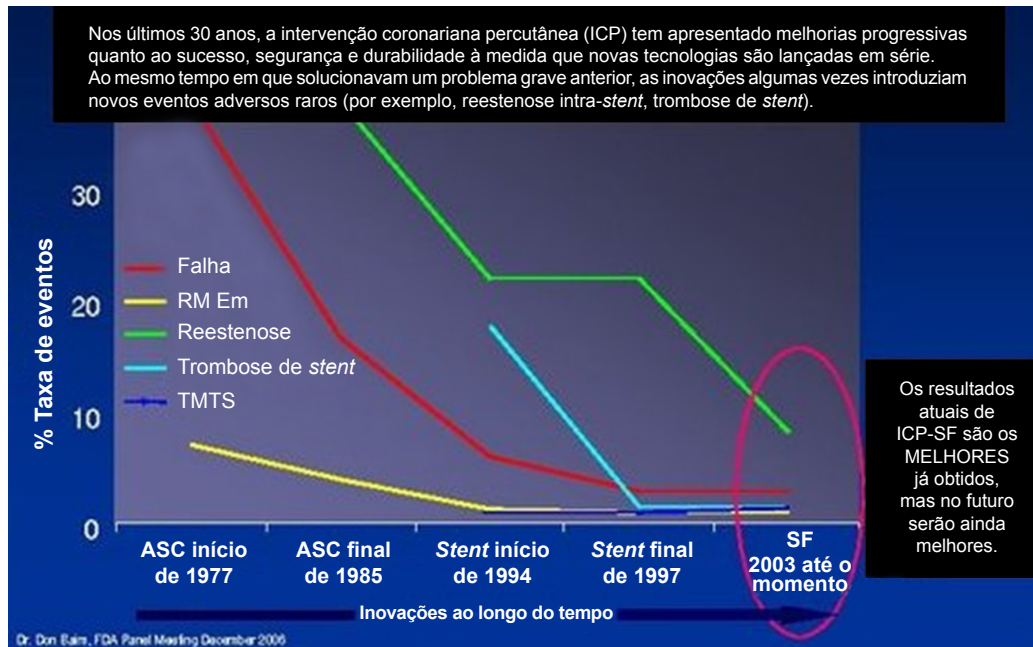


Fig. 1 - Reestenose, o tendão de Aquiles da angioplastia, e os efeitos dos SF¹. RM Em - revascularização do miocárdio de emergência; ASC - angioplastia simples convencional.

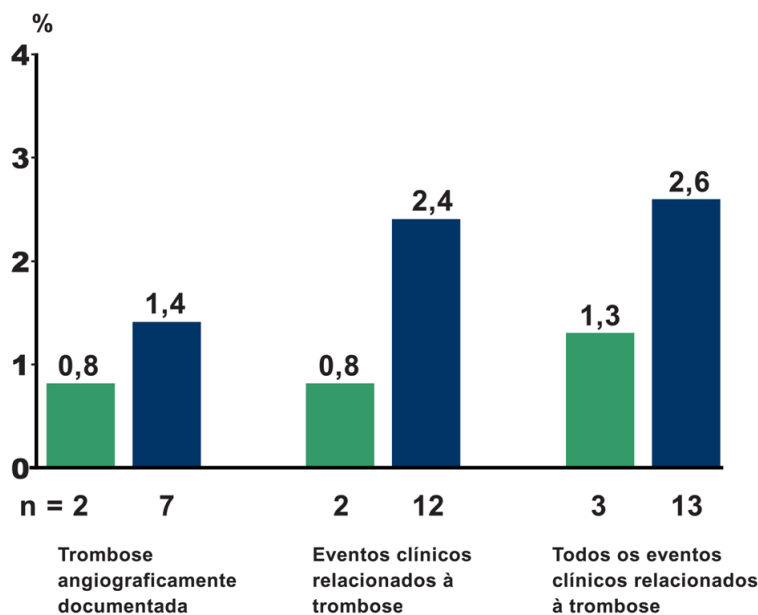


Fig. 2 - Trombose tardia de stent e eventos clínicos relacionados no estudo BASKET-LATE⁹. SF - verde; SM - azul. Taxas gerais baixas com diferenças não significativas.

a penetração dos SF nos EUA caiu em 12% nos seis meses que se seguiram ao CSE, enquanto na Europa, o aumento contínuo que vinha ocorrendo na utilização foi interrompido, e a penetração permaneceu fixa em 50%^{11,12}.

Houve dois desdobramentos positivos imediatos da histeria descabida em relação à trombose de SF. O primeiro foi a elaboração de definições, para trombose de stent, aceitas pelo Consórcio de Pesquisa Acadêmica (CPA) por

solicitação da FDA, que antecedeu uma reunião especial de seu conselho sobre segurança de SF realizada em dezembro de 2006¹³. O segundo desdobramento positivo foi a realização de meta-análises independentes dos muitos estudos sobre SF e SM, a partir de dados obtidos diretamente dos pacientes para se conseguir uma resposta mais clara a esta questão.

O risco real de trombose de stent com SF

Uma edição do *New England Journal of Medicine* de fevereiro de 2007 continha vários desses estudos. Uma meta-análise da incidência de trombose de stent em oito importantes estudos randomizados não encontrou diferença significativa entre pacientes tratados com SF e SM usando as definições do CPA (trombose de stent definitiva ou provável em SRS 1,5% contra SM 1,7%, $p=0,70$; e SRP 1,8% contra SM 1,4%, $p=0,52$) (Figura 3)¹⁴. Outra meta-análise de nove estudos randomizados concluiu que a trombose de stent após um ano era mais comum com SRP e SRS do que com SM, embora ambos os SF estivessem associados a uma redução acentuada de revascularização da lesão alvo (RLA)¹⁵. Aos quatro anos não houve diferenças significativas nas taxas de eventos cumulativos de óbitos ou IM (Figura 4). Da mesma forma, uma meta-análise de quatro estudos comparando SRS

e SM não mostrou diferenças significativas entre os dois tratamentos em termos de óbito, IM ou trombose de stent até quatro após a colocação do stent¹⁶.

Na mesma edição, entretanto, o Registro Sueco de Angioplastia e Coronariografia (SCAAR) encontrou uma taxa aumentada de óbitos em pacientes tratados com SF em comparação com SM aos três anos (risco relativo (RR) ajustado 1,18, intervalo de confiança (IC) de 95% 1,05 a 1,37)¹⁷. De forma interessante, após mais um ano de seguimento, o que gerou um total de 13.786 pacientes com SF e 21.480 com SM, não foi observada diferença significativa quanto à mortalidade entre os dois grupos (RR 1,03, IC 95% 0,94 to 1,14)¹⁸. Outros registros de “casos reais” em larga escala igualmente mostraram mortalidade comparável ou inferior entre os dois grupos¹⁹⁻²². Esses registros da prática clínica também sugeriram que o uso de SF em situações mais complexas não está associado a resultados adversos.

Talvez o estudo mais importante que se seguiu à “crise” dos SF tenha sido a meta-análise em rede que incluiu todos os estudos relevantes de SF de primeira geração²³. Os autores incluíram 38 estudos com um total de 18.023 pacientes e acompanhamento de até quatro anos. A mortalidade foi semelhante entre SRS, SRP e SM (Figura 5). Não foram observadas diferenças significativas quanto ao risco de

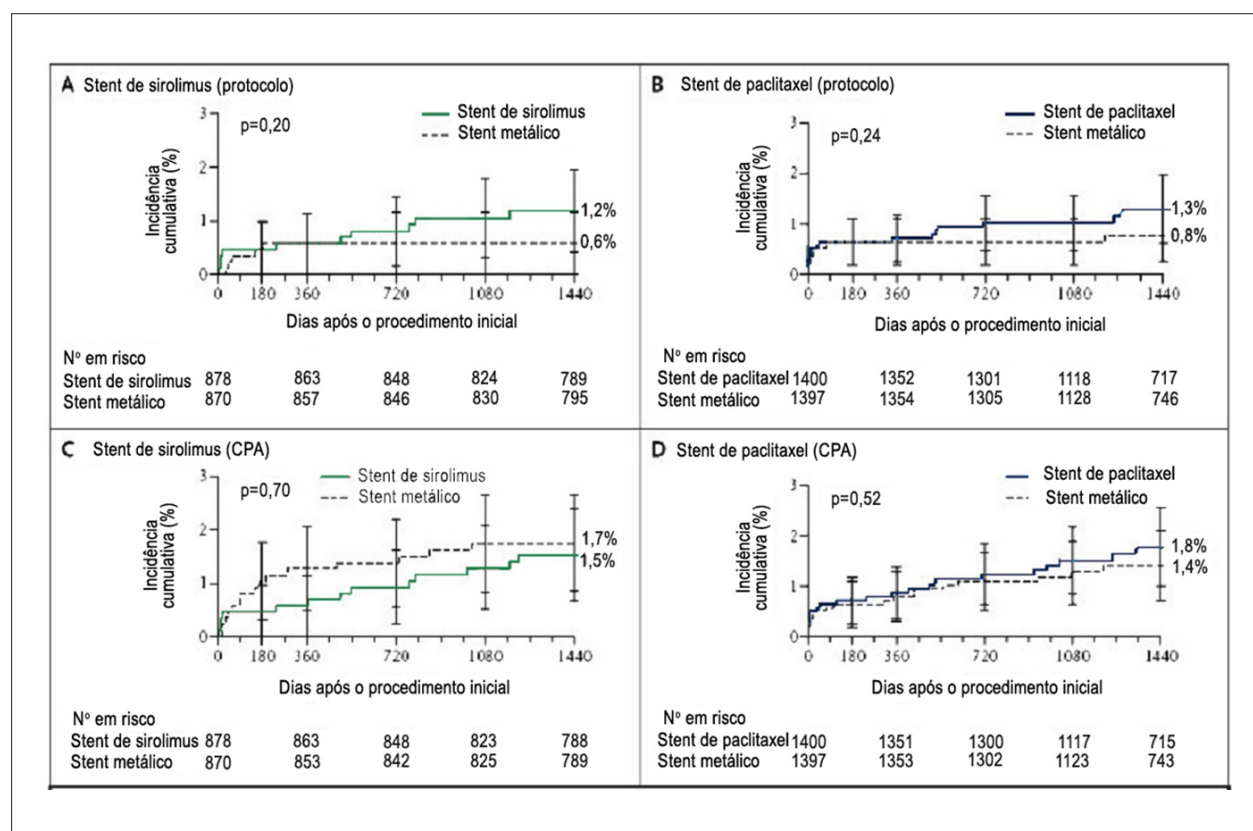


Fig. 3 - Incidência cumulativa de trombose de stent aos quatro anos pós-implante, de acordo com as definições de protocolos de estudos em comparação com as definições do Consórcio de Pesquisa Acadêmica (CPA)¹⁴. A e B mostram as comparações de trombose de stent em pacientes com stents revestidos por sirolimus e stents revestidos por paclitaxel, em comparação com stents metálicos de acordo com a definição de trombose de stent usada no protocolo de estudo original. C e D mostram dados dos mesmos estudos com a definição de trombose de stent definitiva ou provável recomendada pelo CPA.

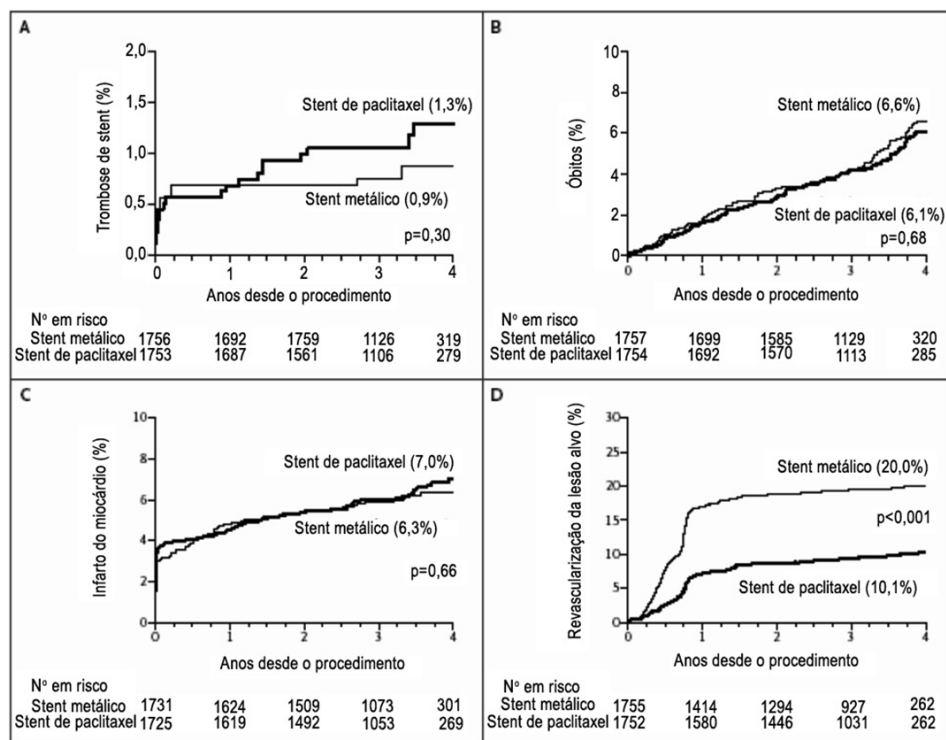


Fig. 4 - Curvas de Kaplan-Meier representando as taxas estimadas de incidência cumulativa de 4 anos de trombose de stent (A), óbito (B), infarto do miocárdio (C) e revascularização da lesão alvo (D) para o conjunto de estudos randomizados de stents revestidos por paclitaxel e stents metálicos¹⁵. Duração média de seguimento de 3,2 anos.

trombose de *stent* definitiva (0 dias a quatro anos). Com base na redução mais acentuada de RLA em pacientes tratados com SRS do que nos tratados com SRP, e na menor frequência de IM nos pacientes tratados com SRS, os autores concluíram que os SRS pareciam clinicamente melhores.

As preocupações acerca do risco de trombose de *stent* em pacientes diabéticos que surgiram em estudos anteriores também foram abordadas em uma recente meta-análise de pacientes diabéticos e não diabéticos em cinco estudos randomizados comparando SRP e SM²⁴. Aos quatro anos de seguimento, os autores não encontraram diferenças significativas entre SRP e SM em relação a óbito (8,4% contra 10,3%, $p=0,61$), IM (6,9% contra 8,9%, $p=0,17$) ou trombose de *stent* (1,4% contra 1,2%, $p=0,92$), mas encontraram uma redução significativa em relação a RLA nos pacientes tratados com SRP (12,5% contra 24,7%, $p<0,0001$).

Como resultado de todos esses estudos, ficou comprovada a segurança dos SF. O risco aumentado de trombose de *stent* tardia pode ser decorrente do revestimento de droga que reduz a isquemia decorrente de reestenose por um prazo mais longo. De fato, demonstrou-se que o risco de trombose de *stent* com SF em uma pequena proporção de pacientes é compensado pelo benefício da redução de RLA numa proporção muito maior de casos tratados, apesar da maior frequência de óbito ou IM após trombose de *stent*²⁵.

O foco na trombose de *stent*, suas causas e como reduzi-la

O maior benefício da controvérsia sobre SF foi, no entanto, a atenção resultante sobre a trombose de *stent* e como preveni-la. A natureza multifatorial da trombose de *stent* é reconhecida há muito tempo (Figura 6)²⁶. Na realidade, a trombose tardia de *stent* não é um problema limitado aos SF²⁷. Fatores de risco reconhecidos para trombose de *stent* em SF incluem insuficiência renal, diabetes melito insulino-dependente, lesões calcificadas, função ventricular comprometida, expansão inadequada do *stent* e estenose residual do segmento de referência^{28,29}.

Recentemente, tem havido um interesse crescente quanto à resposta à terapia antiplaquetária com clopidogrel e aspirina. A alta reatividade plaquetária pós-tratamento é um dos melhores meios de avaliar a não-resposta ao clopidogrel, e mostrou-se um fator de risco independente para trombose de *stent* em pacientes que receberam SF em uma análise multivariada³⁰. A resposta individual ao clopidogrel pode ser influenciada por fatores genéticos e celulares, bem como por fatores clínicos tais como adesão do paciente ou dose do clopidogrel (Figura 7)³¹. Pacientes portadores de diabetes melito podem ser particularmente suscetíveis a problemas de não resposta ao tratamento antiplaquetário. Em um estudo com 54 pacientes diabéticos que vinham recebendo terapia

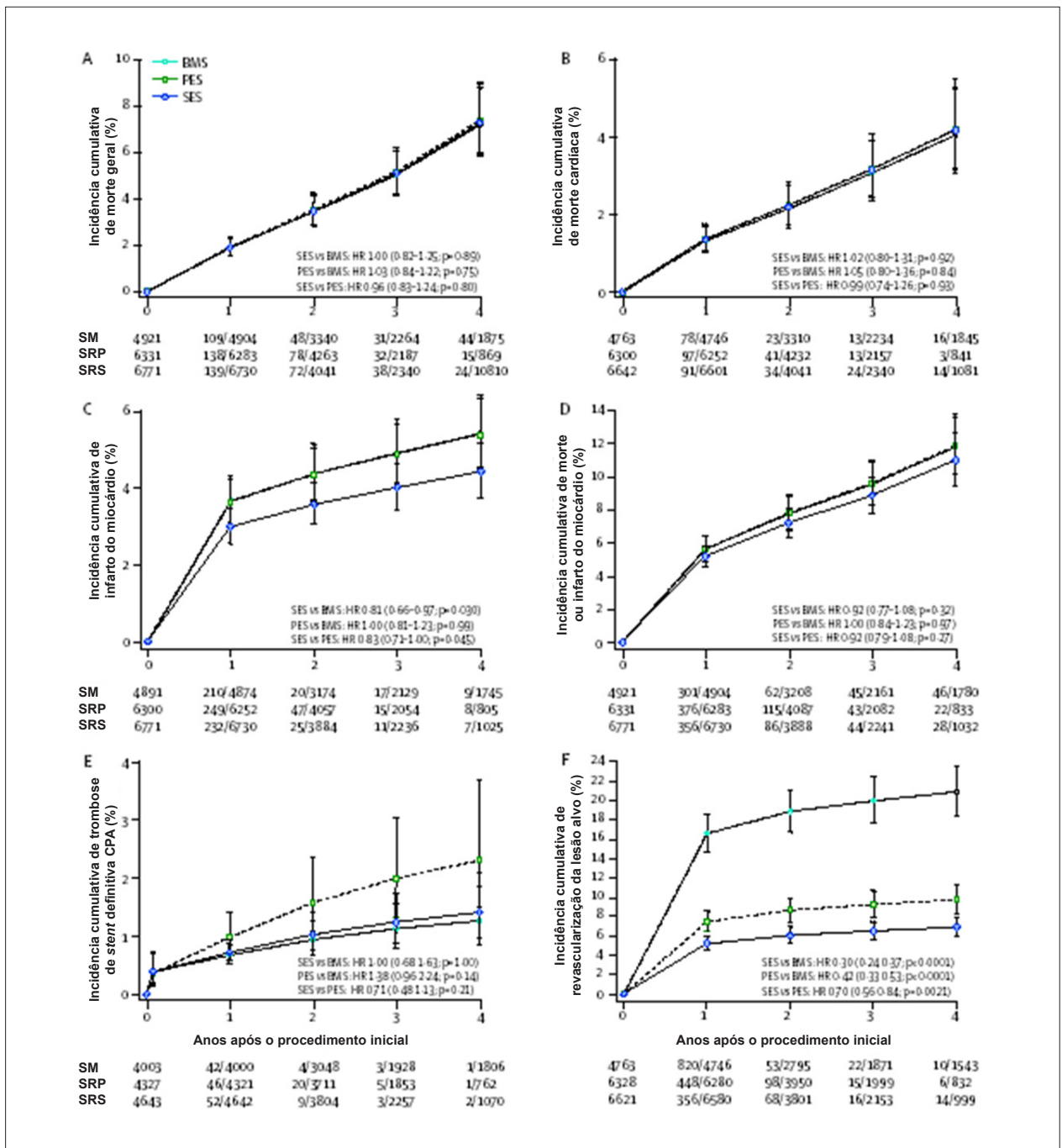


Fig. 5 - Incidências cumulativas estimadas a partir da meta-análises em rede para os três tipos de stents²³. (A) Mortalidade geral, (B) Morte cardíaca, (C) infarto do miocárdio, (D) composto de óbito ou infarto do miocárdio, (E) trombose de stent definitiva de acordo com as definições do CPA, e (F) revascularização da lesão alvo. SM - stent metálico, SRP - stent revestido por paclitaxel, SRS - stent revestido por sirolimus.

antiplaquetária dupla prolongada, a suspensão do clopidogrel mostrou-se associada tanto a efeitos pró-inflamatórios, como pró-trombóticos³². Em outro estudo, comparando-se a resposta à aspirina em diferentes doses em diabéticos e não diabéticos, os diabéticos apresentaram maior prevalência de resistência à aspirina na dose de 81 mg por dia (27% contra 4%; p=0,001)³³. Doses maiores de aspirina reduziram significativamente a resistência à aspirina em diabéticos.

Em um estudo com 135 pacientes portadores de doença coronariana, fazendo uso de terapia antiplaquetária dupla prolongada, encontrou-se resistência à aspirina em 44% dos pacientes, com maior frequência em diabéticos do que em não diabéticos (Figura 8)³⁴. A conduta ideal em pacientes com resistência ao clopidogrel e/ou à aspirina permanece indefinida, sendo a terapia antiplaquetária dupla por tempo indeterminado claramente impraticável. A realização de

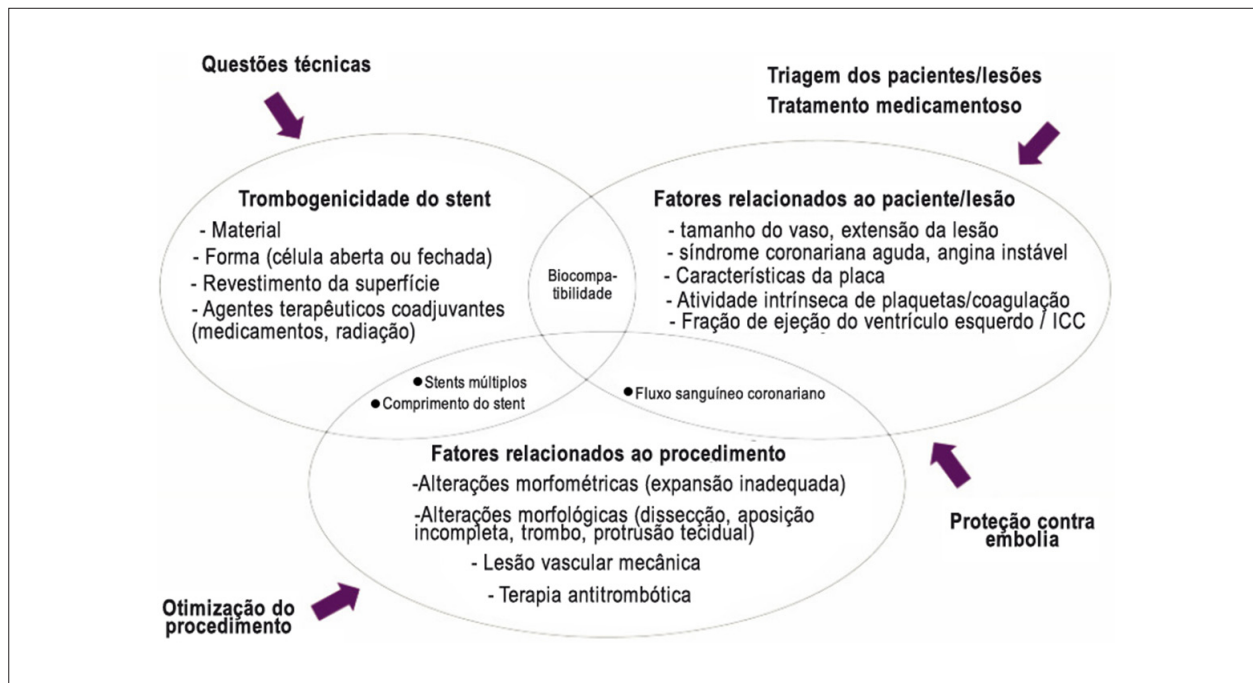


Fig. 6 - Fatores múltiplos e diversos que contribuem para trombose de stent²⁶.

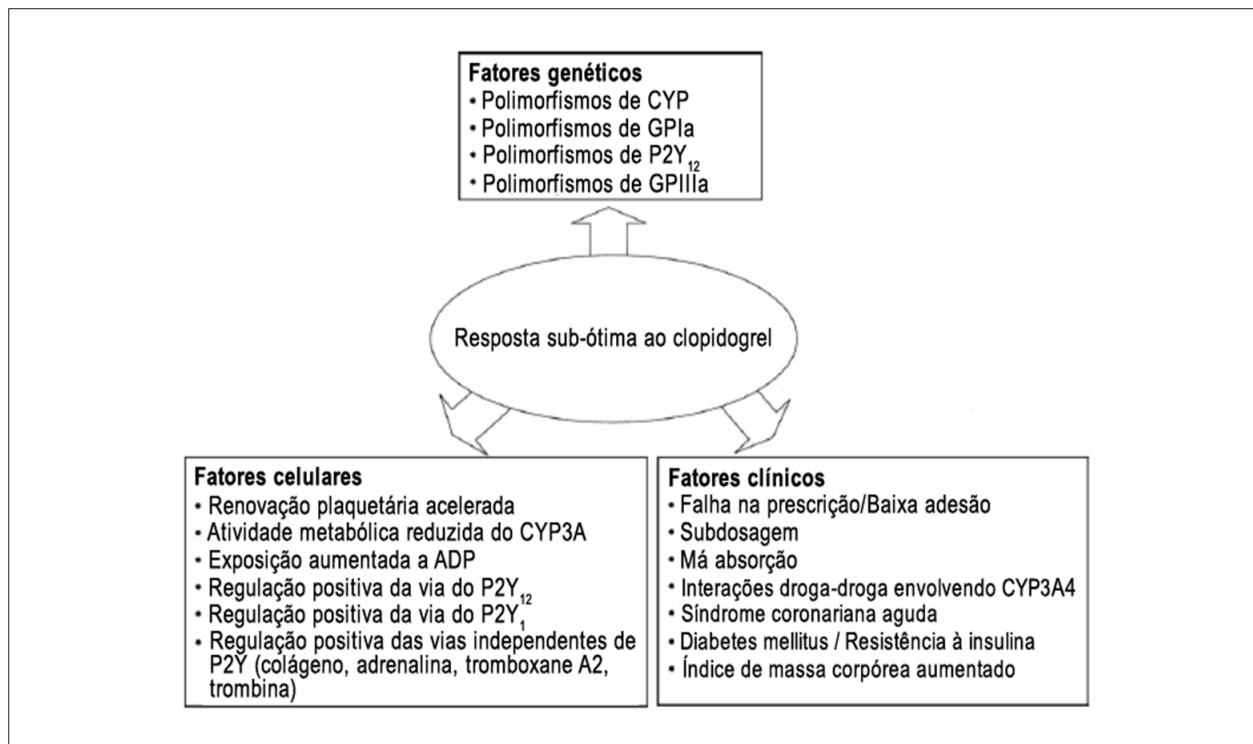


Fig. 7 - Mecanismos propostos para explicar a variabilidade na resposta individual ao clopidogrel⁸¹. ADP - Adenosina difosfato; CYP - citocromo P450; GP - glicoproteína.

exames para detecção de resistência à aspirina antes da interrupção do clopidogrel pode fornecer informações importantes, e a suspensão gradual do tratamento com clopidogrel também requer novas investigações.

Futuros avanços em SF

O foco nas deficiências dos SF de primeira geração também acelerou o desenvolvimento dos da próxima geração. Já está disponível um stent revestido por anticorpo, cujo objetivo

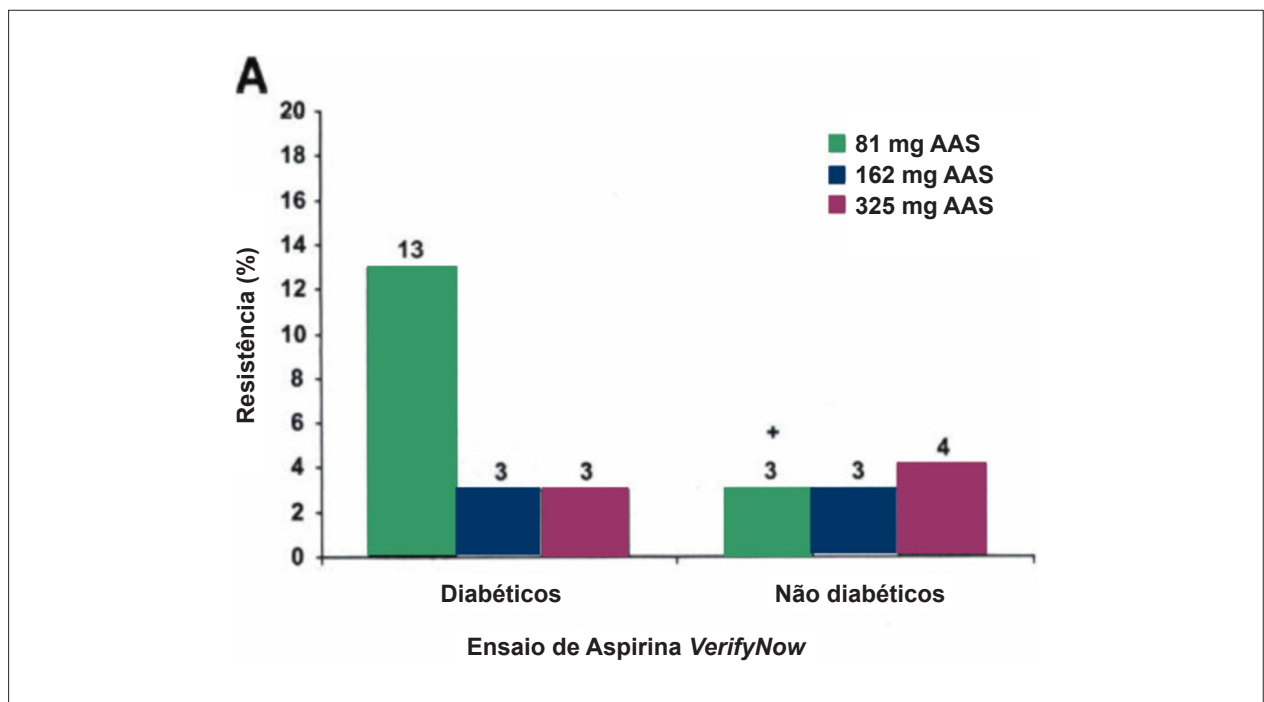


Fig. 8 - Gráfico demonstrando a prevalência de resistência à aspirina (%) medida pelo VerifyNow em pacientes diabéticos e não diabéticos em três diferentes doses de aspirina³³.

é acelerar a cicatrização vascular após ICP, e a duração recomendada da terapia antiplaquetária dupla é de apenas um mês³⁵. *Stents* bioabsorvíveis também representam um interesse considerável em termos de redução de risco de trombose de *stent*. Um estudo recente com 30 pacientes que receberam *stent* bioabsorvível revestido por everolimus mostrou resultados promissores sem que houvesse trombose de *stent* tardia, e com uma taxa de eventos cardíacos adversos principais de 3,3% após um ano³⁶. Outros *stents* em fase de desenvolvimento que podem reduzir a trombose de *stent* incluem SF sem polímeros, sendo que uma nova geração de SF com um polímero biodegradável está chegando ao mercado.

Conclusões

Os SF de primeira geração estão associados a um risco levemente aumentado de trombose tardia de *stent* em comparação com SM, em grande parte devido ao atraso de endotelização, o que não se traduz em aumento do risco de óbito ou IM até quatro anos de seguimento. O risco levemente aumentado é compensado por uma grande redução na reestenose e na necessidade de revascularização de repetição em comparação com SM. Igualmente tranquilizador é o fato de que muitos registros com grande número de casos da

prática clínica mostraram baixos índices de trombose tardia de *stent* mesmo nos grupos de pacientes mais complexos.

Tem havido vários desdobramentos benéficos da reação aos SF ocorrida em 2006-2007: o surgimento de uma definição uniforme de eventos de trombose de *stent* em estudos de pesquisa, melhor seguimento em estudos de pesquisa e mais colaboração e transparência entre os institutos de pesquisa e o setor. Indubitavelmente, os SF já beneficiaram muitos pacientes, e a próxima geração provavelmente estenderá esses benefícios a muitos outros.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Baim D. What does the future hold? In: Symposium "The Great debate on coronary drug-eluting stents. Toulouse, 2007 22 May. [Accessed 2008 Feb 10]. Available from : <http://europacronline.congrhealth.com/Fo/lecture/zoom>.
2. Sousa AG, Mattos LA, Campos Neto CM, Carvalho HG, Stella FP, Nunes G. Percutaneous myocardial revascularization procedures in Brazil in 1996-1997 compared to the 1992-1993 period: a report of the National Registry--National Center for Cardiovascular Interventions (CENIC). *Arq Bras Cardiol*. 1998; 70: 423-30.
3. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban HE, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1773-80.
4. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1315-23.
5. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation*. 2004; 109: 1942-7.
6. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*. 2004; 364: 1519-21.
7. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 193-202.
8. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 2584-91.
9. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Safety of drug-eluting stent: a meta-analysis of 1st generation DES programs. In: World Congress of Cardiology 2006; Sept 2-6, 2006; Barcelona. [Accessed 2007 Jan 10]. Available from: <http://www.escardio.org/knowledge/congresses>.
10. Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2006; 27: 2784-814.
11. Millenium Research Group. US Market Research Source Book. Cardiovascular: Coronary stents. by clinical indications; 2007. [Accessed 2007 Dec 08]. Available from: <http://www.mrg.net/reportView.php?repID=533&logged=&keywords=drug-eluting%20stent%20>.
12. Millenium Research Group. European Market for Interventional Cardiology - France, Germany, Italy, UK. <http://www.mrg.net/reportView.php?repID=505&logged=&keywords=drug-eluting%20stent%20penetration>
13. U.S. Food and Drug Administration. Summary from the Circulatory System Devices Panel Meeting. December 7 & 8, 2006. [Accessed 2007 Nov 13]. Available from: <http://www.fda.gov/cdrh/panel/summary/circ/12076/html>.
14. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1020-9.
15. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med*. 2007; 356: 998-1008.
16. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*. 2007; 356: 989-97.
17. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1009-19.
18. James SK, Carlsson J, Lindback J, Nilsson T, Stenestrand U, Wallentin L, et al. SCAAR - Long term mortality after drug eluting stents in Sweden, an additional year of follow-up. clinical trial update 1. European Society of Cardiology Annual Scientific Conference. <http://www.escardio.org/knowledge/congresses/CongressReports/2007/hl-ctu/1021-james-ctu1.htm>
19. Applegate RJ, Sacrinty MT, Kutcher MA, Baki TT, Gandhi SK, Santos RM, et al. Comparison of drug-eluting versus bare metal stents on later frequency of acute myocardial infarction and death. *Am J Cardiol*. 2007; 99: 333-8.
20. Abbott JD, Voss MR, Nakamura M, Cohen HA, Selzer F, Kip KE, et al. Unrestricted use of drug-eluting stents compared with bare-metal stents in routine clinical practice: findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 2029-36.
21. Marzocchi A, Saia F, Piovaccari G, Manari A, Aurier E, Benassi A, et al. Long-term safety and efficacy of drug-eluting stents: two-year results of the REAL (Registro Angioplastiche dell'Emilia Romagna) multicenter registry. *Circulation*. 2007; 115: 3181-8.
22. Tu JV, Bowen J, Chiu M, Ko DT, Austin PC, He Y, et al. Effectiveness and safety of drug-eluting stents in Ontario. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1393-402.
23. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007; 370: 937-48.
24. Kirtane AJ, Ellis SG, Dawkins KD, Colombo A, Grube E, Popma JJ, et al. Paclitaxel-eluting coronary stents in patients with diabetes mellitus: pooled analysis from 5 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 708-15.
25. Stone GW, Ellis SG, Colombo A, Dawkins KD, Grube E, Cutlip DE, et al. Offsetting impact of thrombosis and restenosis on the occurrence of death and myocardial infarction after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation. *Circulation*. 2007; 115: 2842-7.
26. Kereiakes DJ, Choo JK, Young JJ, Broderick TM. Thrombosis and drug-eluting stents: a critical appraisal. *Rev Cardiovasc Med*. 2004; 5: 9-15.
27. Ramos AR, Morice MC, Lefevre T. Late or very late stent thrombosis can also occur with bare metal stents. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007; 70: 229-32.
28. Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, Yang YM, Moussa I, Weisz G, et al. Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 995-8.
29. Machecourt J, Danchin N, Lablanche JM, Fauvel JM, Bonnet JL, Marliere S, et al. Risk factors for stent thrombosis after implantation of sirolimus-eluting stents in diabetic and nondiabetic patients: the EVASTENT Matched-Cohort Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 501-8.
30. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, Gensini GF, Santini A, Panicia R, et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 2312-7.
31. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Macaya C, Bass TA, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 1505-16.
32. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Sabate M, Jimenez-Quevedo P, et al. Clopidogrel withdrawal is associated with proinflammatory and prothrombotic effects in patients with diabetes and coronary artery disease. *Diabetes*. 2006; 55: 780-4.
33. Dichiara J, Bliden KP, Tantry US, Hamed MS, Antonino MJ, Suarez TA, et al. The effect of aspirin dosing on platelet function in diabetic and nondiabetic patients: an analysis from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study. *Diabetes*. 2007; 56: 3014-9.
34. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Sabate M, Jimenez-Quevedo P, et al. Influence of aspirin resistance on platelet function profiles in patients on long-term aspirin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2006; 97: 38-43.
35. Aoki J, Serruys PW, van Beusekom H, Ong AT, McFadden EP, Sianos G, et al. Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD34: the HEALING-FIM (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth-First In Man) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 1574-9.
36. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MW, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet*. 2008; 371: 899-907.