

Desempenho do Stent Recoberto por Titânio-Óxido Nítrico em Pacientes com Doença Coronária Multiarterial

Thomas Edison Cintra Osterne¹, Wilson Albino Pimentel Filho¹,
Fernando Augusto Molinori di Castro Curado¹, Edson Alcides Bocchi², Wellington Borges Custódio¹,
Gustavo Mello Gomes de Matos¹, Pedro Henrique Luiggi Teixeira¹, Marcos Venício Martins Gori¹,
Wagner Bento Pupin Filho¹, Gustavo Vinicius Lambert Olivotti¹, Jorge Roberto Büchler¹,
Stoessel Figueiredo de Assis¹

RESUMO

Introdução: Até o momento, nenhum estudo avaliou o stent recoberto por titânio-óxido nítrico em pacientes com doença arterial coronariana multiarterial. Comparamos o desempenho do stent Titan-2[®] ao stents farmacológicos de segunda geração nesse cenário. **Métodos:** No período de 2011 a 2012, 284 pacientes foram tratados com o stent Titan-2[®], dos quais 100 (35,2%) eram portadores de doença arterial coronariana multiarterial. Esse grupo foi comparado a 100 pacientes, de um grupo de 304 (38,9%), com doença arterial coronariana multiarterial, tratados com o stent farmacológico de segunda geração com polímeros duráveis ou biodegradáveis. O desfecho primário foi a ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores em 1 ano. **Resultados:** Características clínicas, angiográficas e do procedimento não apresentaram diferenças entre os grupos. A maioria dos pacientes do grupo Titan-2[®] era do sexo masculino (70%), com idade de 68,4 ± 12,9 anos e 25% eram diabéticos. Predominaram os quadros clínicos estáveis (68%), 51% tinham acometimento triarterial e a função ventricular estava preservada. A incidência de eventos cardiovasculares adversos maiores em 1 ano no grupo Titan-2[®] foi de 21% (vs. 17%; $p = 0,59$), óbito ocorreu em 3% (vs. 2%; $p > 0,99$) dos pacientes, infarto do miocárdio em 5% (vs. 4%; $p > 0,99$) e nova revascularização miocárdica em 13% (vs. 11%; $p = 0,83$). Não foram constatadas trombooses de stent definitivas em nenhum grupo. **Conclusões:** O uso do Titan-2[®] apresentou resultados similares aos do stent farmacológico de segunda geração, o que o torna atrativo para ser utilizado no complexo cenário de pacientes portadores de doença arterial coronariana multiarterial.

DESCRIPTORIOS: Intervenção coronária percutânea. Stents. Materiais revestidos biocompatíveis. Titânio.

ABSTRACT

Performance of the Titanium-Nitride-Oxide Coated Stent in Patients with Multivessel Coronary Artery Disease

Background: To date, there are no studies evaluating the use of the titanium-nitride-oxide coated stent in patients with multivessel coronary artery disease. We have compared the performance of the Titan-2[®] stent to that of the second generation drug-eluting stents in this scenario. **Methods:** From 2011 to 2012, 284 patients were treated with the Titan-2[®] stent, of which 100 (35.2%) had multivessel coronary artery disease. This group was compared to 100 patients, of a group of 304 (38.9%) patients with multivessel coronary artery disease treated with second generation drug-eluting stents with durable or biodegradable polymers. The primary endpoint was the occurrence of major adverse cardiovascular events at 1 year. **Results:** Clinical, angiographic and procedure-related characteristics of the patients did not show differences between groups. Most patients in the Titan-2[®] group were male (70%), mean age was 68.4 ± 12.9 years and 25% were diabetic. Stable symptomatic patients were prevalent (68%), 51% had three-vessel disease and ventricular function was preserved (55.6 ± 12.7%). The incidence of major adverse cardiovascular events at 1 year in the Titan-2[®] group was 21% (vs. 17%; $p = 0.59$), death was observed in 3% (vs. 2%; $p > 0.99$) of the patients, acute myocardial infarction in 5% (vs. 4%; $p > 0.99$) and a new revascularization procedure in 13% (vs. 11%; $p = 0.83$). Definitive stent thrombosis was not observed in either group. **Conclusions:** The Titan-2[®] stent showed similar results to those of the second-generation drug-eluting stents, which makes it attractive for use in the complex scenario of patients with multivessel coronary artery disease.

DESCRIPTORS: Percutaneous coronary intervention. Stents. Coated materials, biocompatible. Titanium.

¹ Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

² Hospital Samaritano Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Correspondência: Wilson Albino Pimentel Filho. Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo – Rua Maestro Cardim, 769 – Bela Vista – CEP: 01323-900 – São Paulo, SP, Brasil
E-mail: wilpm@uol.com.br

Recebido em: 2/2/2014 • Aceito em: 22/5/2014

O implante do stent coronário tornou-se a intervenção coronária percutânea padrão, com abordagem mais segura e melhores resultados do que a angioplastia com balão.^{1,2} No entanto, a reestenose coronária, apesar de reduzida, ainda se mantinha como limitação do procedimento, resultando na necessidade de novos procedimentos e em custos aumentados.³ Os stents farmacológicos (SF) reduziram de forma significativa a perda luminal tardia e a reestenose angiográfica, bem como a necessidade de nova revascularização, quando comparados aos stents não farmacológicos.⁴ Essa redução foi significativa em diversos cenários clínicos e anatômicos,⁵⁻⁹ principalmente com os stents de segunda geração.⁸

O stent bioativo Titan-2® (Hexacath, Paris, França) é aprovado para uso clínico na Europa, Ásia e Américas do Norte, Central e do Sul, incluindo o Brasil, já tendo sido utilizadas mais de 5.000 unidades em todo o mundo.^{10,11} Esse stent tem plataforma de aço inoxidável recoberta com titânio-óxido nítrico, que demonstrou reduzir *in vitro* a adesão plaquetária e a ligação do fibrinogênio, comparado aos stents metálicos convencionais. Dados preliminares têm demonstrado perfil de segurança e eficácia semelhantes ao dos SF de primeira e segunda geração em diversos cenários clínicos.¹¹⁻¹⁸ No entanto, poucos estudos abordaram o desempenho do Titan-2® no tratamento de pacientes com doença arterial coronariana (DAC) multiarterial.

O objetivo deste estudo foi avaliar o desempenho do stent Titan-2® em pacientes portadores de DAC de múltiplos vasos e compará-lo aos SF de segunda geração.

MÉTODOS

Pacientes

No período de janeiro de 2011 a dezembro de 2012, 284 pacientes foram tratados no Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo com o stent Titan-2®, dos quais 100 (35,2%) eram portadores de DAC multiarterial e foram selecionados para essa análise. Excluímos os casos cuja apresentação clínica inicial fosse de infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, os que apresentassem lesão > 50% no tronco da coronária esquerda ou que a intervenção coronária percutânea fosse realizada em pontes de veia safena. Esse grupo foi comparado a 100 pacientes, de um grupo de 304 (38,9%), com DAC multiarterial, tratados com o SF de segunda geração com polímeros duráveis – Endeavor® (Medtronic, Minneapolis, Estados Unidos) ou Xience V® (Abbott Vascular, Santa Clara, Estados Unidos), e polímeros biodegradáveis – BioMatrix® (Biosensors International, Singapura), no mesmo período, em nossa instituição.

O estudo estava em adequação com a Declaração de Helsinque relacionada à investigação em humanos, e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os stents

O stent Titan-2®, expansível por balão, combina uma plataforma de aço inoxidável (316 L) de hastes finas (0,0040 polegada), com células abertas e conexão helicoidal. Não é coberto por polímeros ou fármacos antiproliferativos, mas é recoberto por um sistema matricial de titânio ligado ao óxido nítrico, aplicado por deposição de vapor na superfície do stent.

Os stents que serviram para controle foram o stent Endeavor®, que libera zotarolimus, a partir do polímero biocompatível fosforilcolina, aplicado a uma plataforma de cromo-cobalto de hastes finas; o Xience®, que libera everolimus, a partir do polímero biocompatível acrílico fluorado, aplicado a uma plataforma de cromo-cobalto de hastes finas; e o BioMatrix®, que libera biolimus A9, a partir de um polímero biodegradável de ácido poliláctico, aplicado a uma plataforma de aço inoxidável de hastes finas.

Procedimento

As intervenções coronárias percutâneas foram realizadas de acordo com as diretrizes atuais^{19,20} e a estratégia final do procedimento foi deixada a critério do operador.

Durante o procedimento, heparina não fracionada foi administrada na dose de 70 a 100 UI/kg, e o uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa ficou a critério do operador. Pré-dilatação não era obrigatória e a pós-dilatação dos stents foi recomendada em caso de estenose residual > 20% por estimativa visual. A administração da terapia antiplaquetária dupla, ácido acetilsalicílico (ataque de 200 mg/manutenção de 100 mg) e clopidogrel (ataque de 300 a 600 mg/manutenção de 75 mg) deveria ser iniciada ao menos 24 horas antes do procedimento. Nos pacientes com síndromes coronárias agudas, era recomendada dose de ataque do clopidogrel de 600 mg, prasugrel de 60 mg ou ticagrelor de 180 mg. Após a ICP, a terapia com ácido acetilsalicílico era mantida indefinidamente; clopidogrel, prasugrel (10 mg/dia) ou ticagrelor (90 mg/dia) eram mantidos pelo período de 1 a 3 meses para o grupo do Titan-2® e por, no mínimo, 1 ano para o grupo dos SF.

Desfechos e seguimento clínico

O desfecho primário do estudo foi a ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores (ECAM) no seguimento de 12 meses. ECAM foi definido como: óbito, infarto agudo do miocárdio não fatal e necessidade de nova revascularização. Todas as mortes foram consideradas cardíacas, a não ser que uma causa não cardíaca pudesse ser claramente estabelecida por estudo clínico e/ou patológico. O diagnóstico de infarto do miocárdio foi baseado no desenvolvimento de novas ondas Q patológicas em mais que duas derivações eletrocardiográficas contíguas e/ou na elevação da isoenzima

MB da creatina quinase (CKMB) três vezes maior que o limite superior normal após o procedimento, durante a hospitalização índice, ou duas vezes maior que o limite superior normal, após a alta hospitalar. Todas as novas revascularizações, cirúrgicas ou percutâneas, foram consideradas. A trombose de stent definitiva foi diagnosticada de acordo com os critérios do *Academic Research Consortium*.²¹

O seguimento clínico foi realizado aos 12 meses após o procedimento e consistiu de contato telefônico realizado segundo protocolo institucional predefinido.

Análise estatística

As variáveis categóricas estão descritas como porcentagens e comparadas pelos testes qui-quadrado ou exato de Fisher, quando apropriado. As variáveis contínuas estão descritas como média e desvio padrão, e são comparadas pelo teste *t* de Student. Foi considerado significativo o valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

As características clínicas, anatômicas e do procedimento dos pacientes estão sumarizadas na Tabela 1 e não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. A maioria dos pacientes do grupo Titan-2[®] era do sexo masculino (70%), com média de idade de $68,4 \pm 12,9$ anos e 25% eram diabéticos (4,0% estavam em uso de insulina). Predominaram, na apresentação clínica, os quadros estáveis (68%), 51% eram portadores de DAC triarterial, e a função ventricular estava preservada ($55,6 \pm 12,7\%$). Nos pacientes tratados com o stent titânio-óxido nítrico com DAC triarterial, foram tratadas 135 lesões. Destas, 78% foram tratadas com três stents ou mais; os demais casos (22%) foram tratados com dois stents. Nos pacientes com DAC biarterial, foram tratadas 110 lesões, sendo 80% dos casos tratados com dois stents ou mais e com um stent nos demais. Nos pacientes tratados com os stents farmacológicos com DAC triarterial, foram tratadas 141 lesões, sendo com três stents ou mais em 77% dos casos e com dois stents nos demais. Nos pacientes com DAC biarterial, foram tratados 115 lesões, sendo com dois stents ou mais em 78% dos casos e com um stent nos demais.

A incidência de ECAM em 1 ano no grupo Titan-2[®] foi de 21% (vs. 17%; $p = 0,59$), óbito ocorreu em 3% (vs. 2%; $p > 0,99$) dos pacientes, infarto do miocárdio em 5% (vs. 4%; $p > 0,99$), e novo procedimento de revascularização miocárdica em 13% (vs. 11%; $p = 0,83$), predominantemente à custa de nova ICP em mais de três quartos dos casos (Tabela 2). Não foram constatadas tromboses do stent definitivas em nenhum dos grupos.

DISCUSSÃO

Neste estudo, demonstramos que os resultados clínicos em 1 ano do implante do stent Titan-2[®], em

um cenário clínico e anatômico de maior complexidade (pacientes com DAC multiarterial, com cerca de 25% de diabéticos e com lesões predominantemente tipo B2/C pela classificação do *American Heart Association/American College of Cardiology*), foram similares aos resultados do grupo de pacientes que receberam o implante de SF de segunda geração com polímeros duráveis ou biodegradáveis.

Modificações da superfície do stent e propriedades do material podem ter implicações importantes para a hiperplasia neointimal após o implante de stents. Implantes metálicos podem induzir à troca de elétrons e prótons, bem como à formação de ligações molécula orgânica-íon em tecidos vivos. A ativação resultante de proteínas, a toxicidade celular, e a estimulação de plaquetas, monócitos/macrófagos e fibroblastos podem contribuir para a restenose.²²

Tanto o aço inoxidável como o cromo-cobalto contêm quantidades significativas de níquel, cromo e de molibdênio, que podem ser liberados dos stents e induzir às reações teciduais mencionadas. São bem conhecidas as reações inflamatórias e alérgicas que induzem à formação de novos tecidos em torno de ligas metálicas que contêm níquel em pacientes com implantes dentários e ortopédicos.²³ É razoável supor que stents que contêm níquel e outros elementos podem aumentar a hiperplasia neointimal.

Vários revestimentos de stents têm sido utilizados, de modo a criar uma barreira biologicamente inerte entre a superfície da prótese metálica e a do sangue circulante, mas nenhum deles diminuiu e outros, como o ouro, aumentaram a taxas de reestenose. Uma avaliação de cinco polímeros biodegradáveis e três não biodegradáveis diferentes mostrou reações inflamatórias com subsequente espessamento neointimal coronário, que não era esperado com base nos testes *in vitro*.²⁴ Especula-se que esse processo inflamatório possa contribuir para a reestenose coronária e, eventualmente, a trombose tardia. Assim, há a necessidade de melhorar as características dos stents metálicos, mesmo como plataforma para a liberação de fármacos antiproliferativos.

O titânio é o material de escolha para implantes biomédicos, em especial próteses ortopédicas e dentárias, devido à sua biocompatibilidade superior e à resistência à corrosão. No entanto, processamento desse metal é difícil e os custos de produção são proibitivos. Em contraste, as ligas de titânio, como titânio-óxido nítrico, podem ser utilizadas mais facilmente e aplicadas às superfícies de aço inoxidável por deposição física de vapor, a um custo razoável. Superfícies de titânio-óxido nítrico mostraram experimentalmente reduzir a ligação de plaquetas e fibrinogênio em comparação ao aço inoxidável.²⁵ Adicionalmente, a hiperplasia neointimal foi reduzida em 50% em modelo porco, em comparação com ao stent de aço inoxidável.²⁶

TABELA 1
Características clínicas, angiográficas e do procedimento

	Stent titânio-óxido nítrico (n = 100/201 vasos/245 lesões)	Stent farmacológico (n = 100/203 vasos/256 lesões)	Valor de p
Idade, anos	68,4 ± 12,9	64,5 ± 8,7	0,61
Sexo masculino, %	70,0	67,0	0,56
Índice de massa corporal, kg/m ²	28 ± 4,3	29 ± 4,5	0,11
Tabagismo corrente, %	15,0	16	0,93
Hipertensão arterial, %	72,0	78,0	0,77
Dislipidemia, %	75,0	74,0	0,88
Diabetes, %	25,0	26	0,86
Em uso de insulina, %	4,0	5,0	0,88
Infarto do miocárdio prévio, %	28,0	29,0	0,88
Intervenção coronária percutânea prévia, %	2,0	0,0	0,86
Cirurgia de revascularização miocárdica prévia, %	2,0	1,9	0,81
Doença pulmonar crônica, %	10,0	15,0	0,39
Doença carotídea, %	10,0	8,0	0,81
Doença vascular periférica dos membros inferiores, %	7,0	7,0	>0,99
Câncer, %	3,0	3,0	>0,99
Apresentação clínica, %			0,17
Angina estável	52,0	53,0	
Angina instável	32,0	35,0	
Isquemia silenciosa	16,0	12,0	
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, %	55,6 ± 12,7	57,5 ± 13,9	0,66
Número de vasos acometidos, %			0,67
2	49,0	45,0	
3	51,0	55,0	
Vasos tratados, %			0,89
Descendente anterior	42,8	46	
Coronária direita	29,9	33	
Circunflexa	27,3	21	
Tipo da lesão (<i>American Heart Association/American College of Cardiology</i>), %			0,29
A/B1	29,8	27,0	
B2/C	70,2	73,0	
Diâmetro do vaso, mm	2,75 ± 0,9	2,85 ± 0,8	0,88
Comprimento do vaso, mm	13 ± 3,8	14 ± 3,9	0,89

TABELA 2
Frequência de eventos cardiovasculares adversos maiores no período de 1 ano

	Stent titânio-óxido nítrico (n = 100)	Stent farmacológico (n = 100)	Valor de p
Óbito, %	3,0	2,0	> 0,99
Infarto do miocárdio, %	5,0	4,0	> 0,99
Óbito ou infarto do miocárdio, %	8,0	6,0	0,78
Revascularização da lesão alvo, %			0,83
Cirurgia de revascularização do miocárdio	4,0	3,0	
Intervenção coronária percutânea	9,0	8,0	
Eventos cardiovasculares adversos maiores, %	21,0	17,0	0,59

Quando comparados aos stents convencionais, o stents recobertos por titânio-óxido nítrico mostraram ser superiores, ao reduzirem a reestenose e os eventos cardiovasculares adversos maiores.^{10,25,27} No caso dos SF, de primeira e segunda geração, em diversos estudos,¹¹⁻¹⁸ mas não em todos,^{27,28} foi constatado que o Titan-2[®] apresentou benefícios similares a esses SF e não necessitava da dupla antiagregação plaquetária prolongada (acima de 1 mês para os pacientes estáveis e acima de 3 meses para aqueles com síndromes coronarianas agudas), pois não foi observada trombose tardia.¹⁷

Limitações do estudo

Os resultados do presente estudo devem ser interpretados no contexto das seguintes limitações: tratou-se de estudo não randomizado e, portanto, sujeito a vieses de seleção; a população de pacientes foi pequena para detectar diferenças em eventos clínicos de menor incidência; a informação clínica foi obtida predominantemente por nossa equipe ou por contato telefônico com o médico assistente; não houve acompanhamento de longo prazo (> 1 ano).

CONCLUSÕES

Nosso estudo sugere que o stent Titan-2[®] tem perfil de segurança e eficácia semelhante ao dos stents farmacológicos de segunda geração, o que o torna atrativo para ser utilizado no tratamento do complexo cenário de pacientes portadores de doença arterial coronária multiarterial, em particular quando não se pretende utilizar a terapêutica de dupla antiagregação plaquetária por um tempo mais prolongado.

CONFLITO DE INTERESSES

Não há.

FONTE DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERÊNCIAS

1. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al.; Stent Restenosis Study Investigators. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1994;331(8):496-501.
2. Serruys P, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1994;331(8):489-95.
3. Peterson ED, Cowper PA, DeLong ER, Zidar JP, Stack RS, Mark DB. Acute and long-term implications of coronary stenting. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(6):1610-8.
4. Daemen J, Garcia-Garcia HM, Kukreja N, Imani F, de Jaegere PP, Sianos G, et al. The long-term value of sirolimus- and paclitaxel- eluting stents over bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J.* 2007;28(1):26-32.
5. Stefanini GG, Holmes DR Jr. Drug-eluting coronary-artery stents. *N Engl J Med.* 2013;368(3):254-65.
6. Centemero MP, Cherobin JC, De Conti KVF, Ohe LN, Mallmann N, Farkouh ME, et al. Doença arterial coronária e diabetes: do tratamento farmacológico aos procedimentos de revascularização. *Rev Bras Cardiol Invasiva.* 2009;17(3):398-413.
7. Pinheiro LFM, Pimentel Filho WA, Custódio WB, Fioroto WB, Soares Neto MM. Treatment of acute myocardial infarction with placement of drug eluting stents. *Int J Atheroscler.* 2007; 2:265-71.
8. Bangalore S, Toklu B, Amoroso N, Fusaro M, Kumar S, Hannan EL, et al. Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f6625.
9. Buchanan GL, Chieffo A, Bernelli C, Montonfano M, Carlino M, Latib A, et al. Two-year outcomes following unprotected left main stenting with first vs. new-generation drug-eluting stents: the FINE registry. *EuroIntervention.* 2013;9(7):809-16.
10. Sant'Anna FM, Batista LA, Brito MB, Menezes S, Ventura FM, Buczynski L, et al. Estudo randomizado e comparativo da intervenção coronária percutânea com stents recobertos por titânio-óxido nítrico ou de Aço Inoxidável em pacientes com doença arterial coronária: estudo RIO. *Rev Bras Cardiol Invasiva.* 2009;17(1):69-75.
11. Angioi M, Barragan P, Cattani S, Collet F, Dupouy P, Durand P, et al. French Ministry of Health prospective multicentre study using bio-active stents coated with titanium nitride oxide: the EVIDENCE registry. *Arch Cardiovasc Dis.* 2012;105(2):60-7.
12. Karjalainen P, Ylitalo A, Juhani Airaksinen KE. Titanium and nitride oxide coated stents and paclitaxel eluting stents for coronary revascularization in an unselected population. *J Invasive Cardiol.* 2006;18(10):462-8.
13. Karjalainen P, Ylitalo A, Juhani Airaksinen KE. Real world experience with TITAN[®] stent: a 9-month follow-up report from the Titan PORI Registry. *EuroIntervention.* 2006;2(2):187-91.
14. Giraud-Sauveur Y. TITAN 2 Bio-active stent (BAS) with titanium-NO. *EuroIntervention.* 2008;3(4):526-8.
15. Karjalainen P. Titan 2 Stent vs. Xience V Stent: 18-month follow-up of the BASE-ACS Randomized Trial [Internet]. [cited 2014 Apr 12]. Available from: <http://www.pcronline.com/Lectures/2012>
16. Romppanen H, Nammas W, Kervinen K, Mikkelsen J, Pietilä M, Lalmand J, et al. Outcome of ST-elevation myocardial infarction versus non-ST-elevation acute coronary syndrome treated with titanium-nitride-oxide-coated versus everolimus-eluting stents: insights from the BASE-ACS trial. *Minerva Cardioangiol.* 2013;61(2):201-9.
17. Limacher A, Räber L, Laube E, Lauterburg A, Lötscher S, Hess N, et al. Clinical long-term outcome after implantation of titanium nitride-oxide coated stents compared with paclitaxel- or sirolimus-eluting stents: propensity-score matched analysis. *EuroIntervention.* 2012;7(9):1043-50.
18. Karjalainen PP, Niemelä M, Airaksinen JK, Rivero-Crespo F, Romppanen H, Sia J, et al. A prospective randomised comparison of titanium-nitride-oxide-coated bioactive stents with everolimus-eluting stents in acute coronary syndrome: the BASE-ACS trial. *EuroIntervention.* 2012;8(3):306-15.
19. Gubolino LA, Mangione JA, Silva SS, Queiroga MAC, Marin-Neto JA. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Qualidade Profissional e Institucional, Centro de Treinamento e Certificação Profissional em Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista - III Edição - 2013. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101Supl. 4:1-58.
20. Harold JG, Bass TA, Bashore TM, Brindis RG, Brush JE Jr,

- Burke JA, et al. ACCF/AHA/SCAI 2013 update of the clinical competence statement on coronary artery interventional procedures: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American College of Physicians Task Force on Clinical Competence and Training (Writing Committee to Revise the 2007 Clinical Competence Statement on Cardiac Interventional Procedures). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):357-96.
21. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al.; Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344-51
 22. Mosseri M, Miller H, Tamari I, Plich M, Hasin Y, Brizines M, et al. The Titanium-NO Stent: results of a multicenter registry. *EuroIntervention*. 2006;2(2):192-6.
 23. Steinemann SG. Metal implants and surface reactions. *Injury*. 1996;27 Suppl 3:SC16-22.
 24. van der Giessen WJ, Lincoff AM, Schwartz RS, van Beusekom HM, Serruys PW, Holmes DR, et al. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation*. 1996;94(7):1690-7.
 25. Windecker S, Simon R, Lins M, Klauss V, Eberli FR, Roffi M, et al. Randomized comparison of a titanium-nitride-oxide-coated stent with a stainless steel stent for coronary revascularization: the TiNOX trial. *Circulation*. 2005;111(20):2617-22.
 26. Windecker S, Mayer I, De Pasquale G, Maier W, Dirsch O, De Groot P, et al. Stent coating with titanium-nitride-oxide for reduction of neointimal hyperplasia. *Circulation*. 2001;104(8):928-33.
 27. Moschovitis A, Simon R, Seidenstücker A, Klauss V, Baylacher M, Lüscher TF, et al. Randomized comparison of titanium-nitride-oxide coated stents with bare metal stents: five year follow-up of the TiNOX trial. *EuroIntervention*. 2010;6(1):63-8.
 28. López-Mínguez JR, Nogales-Asensio JM, Doncel-Vecino LJ, Merchán-Herrera A, Pomar-Domingo F, Martínez-Romero P, et al. A Randomized study to compare bioactive titanium stents and everolimus-eluting stents in diabetic patients (TITANIC XV): 1-year results. *Rev Esp Cardiol*. 2014 Apr 3. [Epub ahead of print].