

Impacto do Uso Rotineiro de Stents Farmacológicos na Prática Intervencionista Contemporânea de um Centro Terciário: Experiência de uma Década do Registro DESIRE

J. Ribamar Costa Jr.¹, Amanda G. M. R. Sousa², Adriana Costa Moreira³, Ricardo A. da Costa⁴, Galo Maldonado⁵, Manuel N. Cano⁶, Cantídio Campos Neto⁷, J. Eduardo Sousa⁸

RESUMO

Introdução: Os stents farmacológicos (SFs) modificaram a prática intervencionista contemporânea, permitindo abordar cenários clínicos e angiográficos progressivamente mais complexos. O objetivo deste estudo foi demonstrar as modificações ocorridas nos últimos 10 anos na forma de indicar e de realizar a intervenção coronária percutânea (ICP) em um hospital privado, terciário, do Estado de São Paulo.

Métodos: O DESIRE é um registro unicêntrico, prospectivo, com o objetivo de acompanhar os desfechos agudos e tardios de pacientes consecutivos tratados com SFs. **Resultados:** No período de 2002 a 2011, foram incluídos 4.229 pacientes, com média de idade de $64,3 \pm 11,2$ anos, 23% eram do sexo feminino e 30,5%, diabéticos. Foram tratadas 6.518 lesões, das quais 61,5% eram do tipo B2/C. Os SFs foram utilizados em proporção crescente, alcançando penetração de 88,4% em 2011. A complexidade das ICPs aumentou, sendo tratada no último ano 1,76 lesão por paciente, com média de 1,89 SF. O escore SYNTAX, no período de 2002-2006, foi de $12,3 \pm 4,4$, enquanto entre 2007-2011 elevou-se para $15,7 \pm 4,7$. O seguimento clínico foi obtido em 98,2% dos pacientes, com mediana de 5,2 anos, sendo observada, nesse período, revascularização da lesão-alvo em 5%, infarto do miocárdio em 6,7% e óbito cardiovascular em 4,1% dos pacientes. A trombose do stent ocorreu em 2,4% dos casos. **Conclusões:** Nossos resultados demonstram marcante incremento no perfil

ABSTRACT

Impact of Routine Drug-Eluting Stents in Contemporary Interventional Cardiology at a Tertiary Center: One-Decade Experience of the DESIRE Registry

Background: Drug-eluting stents (DES) have changed contemporary interventional cardiology practice, enabling the approach of increasingly more complex clinical and angiographic scenarios. The objective of this study was to demonstrate the changes observed in the last 10 years in the indication and practice of percutaneous coronary intervention (PCI) at a tertiary private hospital in the State of São Paulo. **Methods:** DESIRE is a single-center prospective registry aiming at following the acute and late outcomes of consecutive patients treated by DES. **Results:** From 2002 to 2011, 4,299 patients were included, with mean age of 64.3 ± 11.2 years, 23% were female and 30.5 were diabetic. The total number of lesions treated was 6,518 of which 61.5% were type B2/C. During the course of the study, DES were progressively more used, reaching a penetration of 88.4% in 2011. The complexity of PCIs has increased and in the past year 1.76 lesions per patient were treated with an average of 1.89 DES. The SYNTAX score increased from 12.3 ± 4.4 (2002-2006) to 15.7 ± 4.7 (2007-2011). Clinical follow-up was obtained in 98.2% of the patients, with a median of 5.2 years, and during this period

¹ Doutor. Médico cardiologista do Hospital do Coração da Associação do Sanatório Sírio. São Paulo, SP, Brasil.

² Livre-docente. Médica cardiologista do Hospital do Coração da Associação do Sanatório Sírio. São Paulo, SP, Brasil. São Paulo, SP, Brasil.

³ Médica cardiologista do Hospital do Coração da Associação do Sanatório Sírio. São Paulo, SP, Brasil.

⁴ Doutor. Médico cardiologista do Hospital do Coração da Associação do Sanatório Sírio. São Paulo, SP, Brasil.

⁵ Médico cardiologista do Hospital do Coração da Associação do Sanatório Sírio. São Paulo, SP, Brasil.

⁶ Médico cardiologista do Hospital do Coração da Associação do Sanatório Sírio. São Paulo, SP, Brasil.

⁷ Engenheiro e programador do Hospital do Coração da Associação do Sanatório Sírio. São Paulo, SP, Brasil.

⁸ Livre-docente. Chefe do Serviço de Cardiologia Invasiva do Hospital do Coração da Associação do Sanatório Sírio. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: J. Eduardo Sousa. Rua Abílio Soares, 250 – 12º andar – Paraíso – São Paulo, SP, Brasil – CEP 04005-000
E-mail: jesousa@uol.com.br

Recebido em: 8/10/2012 • Aceito em: 4/12/2012

de complexidade dos pacientes tratados nos últimos 10 anos e, ao mesmo tempo, confirmam a efetividade a longo prazo dos SFs, a despeito dos perfis clínico e angiográfico tratados.

DESCRIPTORIOS: Angioplastia. Stents farmacológicos. Doença das coronárias. Sistema de registros.

O advento dos stents farmacológicos (SFs) modificou a prática intervencionista contemporânea, permitindo abordar, de forma rotineira e efetiva, cenários clínicos e angiográficos tradicionalmente desfavoráveis à intervenção coronária percutânea (ICP), como, por exemplo, as lesões em tronco de coronária esquerda.¹

Entretanto, o custo relativamente elevado dessa nova tecnologia, especialmente quando comparado ao dos stents não-farmacológicos (SNFs), que representavam a prática intervencionista até então, fez com que sua incorporação à rotina da maioria dos hospitais privados do Brasil fosse lenta, a despeito dos marcantes benefícios, especialmente no que tange à redução da necessidade de novas intervenções no vaso-alvo.²⁻⁴ No sistema público de saúde, até o momento, ainda não há autorização para uso dessa tecnologia, que ora completa 10 anos de aprovação para uso clínico em nosso País.

No presente artigo visamos a demonstrar as modificações ocorridas nos últimos 10 anos na forma de indicar e realizar procedimentos de revascularização miocárdica em pacientes com doença arterial coronária em um hospital privado, terciário, do Estado de São Paulo.

MÉTODOS

A partir de maio de 2002, quando o primeiro SF foi aprovado no Brasil, iniciou-se, no Hospital do Coração da Associação do Sanatório Sírio (HCor, São Paulo, SP, Brasil), o Registro DESIRE (*Drug-Eluting Stents In the REal world*), unicêntrico, prospectivo, visando a acompanhar os desfechos agudos e sobretudo bastante tardios de pacientes consecutivos tratados naquela instituição com SFs. Este Registro não possui nenhum critério de exclusão, sendo avaliados todos os pacientes tratados com pelo menos um SF desde 2002, representando, portanto, um verdadeiro retrato da prática intervencionista de nossa instituição.

Nesse período, acompanhando o cenário mundial, várias modificações ocorreram nas indicações de ICP, que se tornou a opção terapêutica mais difundida e abrangente na abordagem da doença arterial coronária. O presente Registro, ao longo de seus 10 anos de

target-lesion revascularization rate was 5%, myocardial infarction was 6.7% and cardiovascular death was 4.1%. Stent thrombosis was observed in 2.4% of the cases. **Conclusions:** Our results showed a marked increment in the complexity profile of patients treated in the last 10 years and at the same time confirm the long-term effectiveness of DES, despite the clinical and angiographic profile of patients.

DESCRIPTORIOS: Angioplasty. Drug-eluting stents. Coronary disease. Registries.

existência, capturou essas modificações e seu impacto nos resultados do tratamento de revascularização. Para tal, formou-se uma equipe que conta com oito médicos pesquisadores, um estatístico, um gerenciador de banco de dados e duas profissionais dedicadas ao seguimento de todos os pacientes incluídos, o que é feito por meio de um questionário padrão aplicado via telefone/e-mail/correio.

No presente estudo, apresentamos o impacto dos SFs na indicação das diferentes modalidades de revascularização miocárdica (cirúrgica vs. percutânea), bem como o impacto dessa nova tecnologia na forma de realizar as intervenções percutâneas, com dados que refletem a complexidade dos procedimentos, como o número de lesões abordadas e a quantidade de SFs implantados por paciente ao longo da última década.

RESULTADOS

Desde 1999, a ICP tornou-se a modalidade de revascularização miocárdica preponderante em nosso serviço (Figura 1). Tal liderança tornou-se mais marcante a partir de 2002, quando da introdução dos SFs, e, sobretudo, a partir de 2008, quando esses dispositivos passaram a ser amplamente reembolsados pela maioria das seguradoras de saúde privadas de nosso País.

Desde o início do Registro DESIRE, 4.229 pacientes foram tratados exclusivamente com SFs e incluídos no estudo. As características clínicas e angiográficas dessa população encontram-se nas Tabelas 1 e 2. A média de idade dos indivíduos incluídos foi de $64,3 \pm 11,2$ anos, 23% eram do sexo feminino, 30,5% eram diabéticos e cerca de um quarto dos pacientes havia sido submetido previamente a algum procedimento de revascularização miocárdica, percutâneo ou cirúrgico. Chama também a atenção o elevado número de indivíduos com disfunção renal prévia (9,2%) e com síndrome coronária aguda na apresentação clínica inicial (40,8%).

Do ponto de vista angiográfico, observou-se predomínio de lesões complexas (61,5% de lesões B2/C de acordo com a classificação da American Heart Association/American College of Cardiology), com 5,5% de lesões-alvo localizadas em pontes de safena e 4,9% com localização ostial.

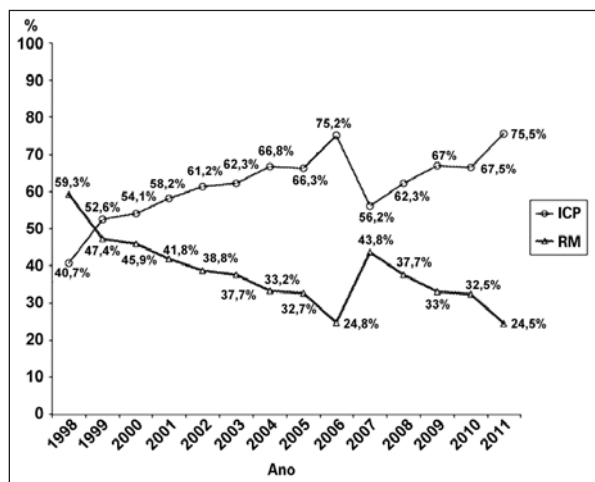


Figura 1 - Tipo de procedimento de revascularização realizado no Hospital do Coração da Associação do Sanatório Sírio nos últimos 13 anos. Observa-se que, a partir de 1999, a intervenção percutânea se tornou a modalidade prevalente de revascularização, o que foi consolidado com a introdução dos stents farmacológicos, em 2002. ICP = intervenção coronária percutânea; RM = cirurgia de revascularização do miocárdio.

TABELA 1
Características clínicas de base

Variável	n = 4.229
Idade, anos	64,3 ± 11,2
Sexo feminino, n (%)	972 (23)
Diabetes melito, n (%)	1.290 (30,5)
Hipertensão arterial, n (%)	3.240 (76,6)
Dislipidemia, n (%)	2.654 (72,8)
Tabagismo atual, n (%)	1.285 (30,4)
IM prévio, n (%)	959 (22,7)
ICP prévia, n (%)	1.038 (24,5)
RM prévia, n (%)	1.070 (25,3)
História familiar de DAC, n (%)	1.524 (36)
Obesidade, n (%)	1.137 (27,5)
Insuficiência renal, n (%)	388 (9,2)
Sintomas (apresentação clínica), n (%)	
Isquemia silenciosa	1.536 (36,3)
Angina estável	968 (22,9)
SCASSST	1.580 (37,4)
SCACSST	145 (3,4)
EuroSCORE logístico, média ± DP	4,3 ± 5,4 [0,14-70,2]

DAC = doença arterial coronária; IM = infarto do miocárdio; ICP = intervenção coronária percutânea; RM = cirurgia de revascularização miocárdica; SCACSST = síndrome coronária aguda com supradesnivelamento do segmento ST; SCASSST = síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento do segmento ST.

TABELA 2
Características angiográficas pré-procedimento

Variável	4.229 pacientes (6.518 lesões)
Territórios tratados, %	
1	72,1
2	24,9
3	2,9
Vaso tratado	
Coronária nativa, %	94,5
- DA	41,7
- Cx	29,3
- CD	27,5
- TCE	1,5
Enxerto, %	5,5
- Venoso	94,1
- Arterial	5,9
Idade do enxerto, anos	11,2 ± 5,5
Classificação da lesão (ACC/AHA), %	
A	6,7
B1	31,8
B2	27,4
C	34,1
Trombo, %	3
Calcificação moderada/grave, %	24,9
Lesão ostial, %	4,9
Bifurcação, %	8,1
Reestenose, %	3,8
Função ventricular esquerda, %	
Preservada/disfunção leve	≥ 40
Disfunção moderada/grave	< 40
Score SYNTAX, média ± DP	14 ± 4,5

CD = artéria coronária direita; Cx = artéria circunflexa; DA = artéria descendente anterior; TCE = tronco da coronária esquerda.

A Figura 2 demonstra a penetração dos SFs em nosso serviço, ao longo da década. Desde o primeiro ano de sua aprovação para uso clínico, esses novos dispositivos tornaram-se predominantes na realização das ICPs; mas, sobretudo a partir de 2007, esses dispositivos passaram a representar pelo menos 70% dos instrumentais utilizados para realizar revascularização

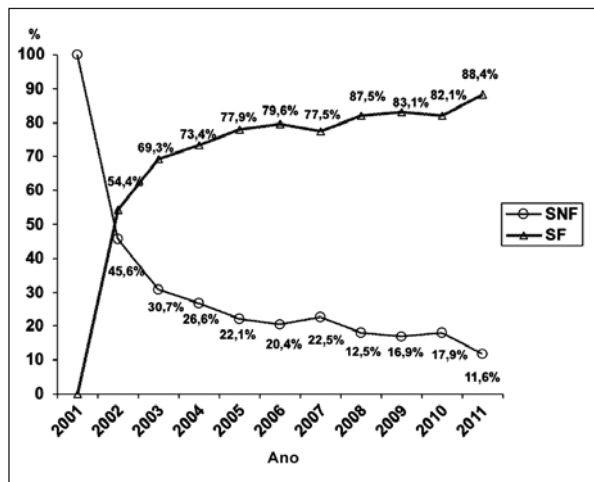


Figura 2 - Penetração dos stents farmacológicos na prática interventionalista no Hospital do Coração da Associação do Sanatório Sírio. Observa-se que desde sua aprovação para uso clínico, em 2002, esses novos dispositivos se tornaram opção preferencial nessa instituição, representando, em 2011, a endoprótese utilizada em 88,4% dos casos. Os stents não-farmacológicos ficaram restritos a pacientes com contraindicação formal à terapia antiplaquetária dupla ou ao procedimento cirúrgico planejado no período de um ano da intervenção. SF = stent farmacológico; SNF = stent não-farmacológico.

percutânea, sendo próxima a 90% sua penetração no ano de 2011.

A Figura 3 apresenta, de forma indireta, a evolução da complexidade dos procedimentos percutâneos de 2002 a 2011. Enquanto em 2002 tratava-se, em média, 1,25 lesão/paciente, com utilização de 1,37 SF por ICP, ao final de uma década já estamos tratando 1,76 lesão/paciente, com utilização de quase 2 SFs por intervenção (1,89 SF/paciente). Tal impacto na modificação do perfil de complexidade desse grupo de pacientes também pode ser notado por meio da avaliação do escore de risco angiográfico SYNTAX, calculado para todos os pacientes multarteriais não previamente operados do Registro DESIRE. No geral, o SYNTAX médio dessa população foi de $14 \pm 4,5$. Entretanto, se dividirmos esse escore de risco por período, observamos que nos 5 primeiros anos do registro (2002-2006) seu valor médio foi de $12,3 \pm 4,4$, enquanto nos 5 últimos anos (2007-2011) esse valor elevou-se para $15,7 \pm 4,7$.

Um importante efeito da introdução dos SFs em nossa rotina clínica diz respeito à baixa taxa de recorrência de estenose no segmento tratado, ou seja, a marcante supressão da reestenose clínica. Dentre os 4.229 pacientes incluídos, seguimento clínico completo foi obtido na maioria dos casos (98,2%, com mediana de 5,2 anos), observando-se necessidade de nova intervenção na lesão-alvo em 5% deles, a maioria dos quais (91%) resolvida com o implante de outro SF. A ocorrência dos demais eventos adversos cardiovasculares também pode ser considerada bastante

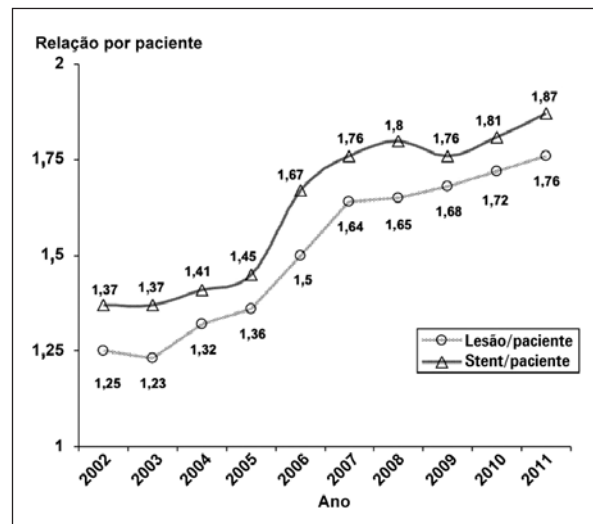


Figura 3 - Incremento anual do número de lesões tratadas e stents implantados no Registro DESIRE. Em uma década, observou-se aumento de 40,8% do número de lesões tratadas e de 36,5% da taxa de stents implantados por paciente.

baixa, sobretudo quando se levam em conta os perfis clínico e angiográfico do grupo avaliado e o tempo de seguimento (óbito cardiovascular, 4,1%; infarto do miocárdio, 6,7%; trombose do stent, 2,4%).

DISCUSSÃO

Até o advento dos SFs, a reestenose era a principal limitação da ICP, podendo ocorrer em até 30% dos casos após uso de SNFs metálicos e em até 50% dos casos tratados apenas com cateter-balão.^{5,6}

Os primeiros estudos com SFs demonstraram marcante redução da resposta cicatricial após o implante dessas endopróteses, com virtual abolição da reestenose nos cenários de mais baixa complexidade.^{7,8}

Diante dos excelentes resultados dos estudos iniciais, a aplicabilidade desses novos dispositivos foi rapidamente estendida para cenários mais complexos, nos quais a ICP ainda não apresentava resultados de excelência (diabéticos, vasos finos, reestenose, etc.) ou era praticada somente em caráter de exceção (tronco da coronária esquerda).⁹⁻¹²

Entretanto, esse rápido crescimento na indicação da revascularização percutânea e na utilização desses novos dispositivos não ocorreu de forma homogênea em todos os continentes e países. O custo inicial alto desses novos stents representou a primeira barreira para sua incorporação irrestrita à prática diária, sobretudo nos países com mais restrições orçamentárias como o nosso.

A segunda barreira para utilização mais ampla desses dispositivos relacionou-se à segurança, sobretudo bastante tardia, desses novos instrumentais. No final do ano de 2006 e início de 2007 foram apresentadas várias séries de pacientes que exibiam um fenômeno

relativamente novo, a trombose após o primeiro mês da ICP (tardia) e por vezes após o primeiro ano (muito tardia), o que levantou a suspeita de que esses dispositivos pudessem resultar em taxas mais elevadas de mortalidade tardia.¹³⁻²⁰

Como pode ser observado nas Figuras 1 e 2, o cenário mundial adverso teve algum efeito também em nossa prática local. Entre os anos de 2006 e 2007 houve redução de quase 20% na indicação de ICP no HCor, em detrimento dos procedimentos de revascularização cirúrgicos (Figura 1). Entretanto, entre os pacientes tratados com ICP, os SFs mantiveram sua hegemonia como principal ferramenta para revascularização, com modesta redução em sua utilização de 2,1% em relação ao ano anterior (79,6% em 2006 vs. 77,5% em 2007) (Figura 2).

Contudo, esse impacto negativo, pelo menos em nossa experiência local, foi bastante curto, uma vez que a partir de 2008 pudemos notar a retomada progressiva do aumento de indicação de ICP e da utilização de SFs em nosso serviço, culminando com 75% das revascularizações realizadas por meio de cateter e emprego de praticamente 90% de SFs no ano de 2011 em nossa instituição

Embora não possamos estabelecer de forma definitiva uma explicação para tais observações, é possível especular sobre o papel do Registro DESIRE nesse cenário. Nesta década de existência, os dados do DESIRE resultaram em mais de 180 trabalhos apresentados em eventos nacionais e internacionais e em mais de 30 publicações em periódicos locais e internacionais.²¹ A ampla divulgação de nossa experiência, com baixa taxa de eventos adversos, mesmo após tão longo tempo de seguimento, parece ter tido papel relevante na reafirmação dos bons resultados dessa revolucionária tecnologia.

Em paralelo, foram publicados internacionalmente os resultados de diversas metanálises, comparando SFs e SNFs e demonstrando maior eficácia dos novos dispositivos, como segurança pelo menos comparável à dos SNFs.²²⁻²⁵

Também, *pari passu*, surgiram as novas gerações de SFs, com características estruturais que lhes conferiam maior segurança (menor quantidade de fármaco antiproliferativo, polímeros mais biocompatíveis e/ou degradáveis, etc.), sem comprometer a excelente eficácia atingida pela primeira geração.²⁶⁻²⁸

O surgimento dessas novas gerações, além de resultar em melhora do perfil de segurança, estimulou também a competição pelo mercado de SFs, antes restrita a apenas dois fabricantes, fato que, somado ao uso em maior volume dessas próteses, contribuiu para reduzir os preços e facilitar a difusão do instrumental.

Entretanto, estudos demonstram que, apesar da redução de preço observada na última década, o

Brasil ainda possui o SF de custo mais elevado entre os principais mercados consumidores mundiais, o que representa um paradoxo diante do cenário econômico em que vivemos. Espera-se, com a iminente aprovação desses dispositivos para uso em pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS), que a última barreira (custo) seja finalmente derrubada e que possamos ter acesso mais universal a tão marcante tecnologia.

Limitações do estudo

São duas as principais limitações deste estudo: 1) ausência de seguimento detalhado da população submetida a ICP em nosso serviço antes de 2002, quando teve início o DESIRE; e 2) ausência de um grupo controle formado por pacientes tratados com SNFs. Esta última limitação deve-se ao fato de que, desde o princípio, definimos o uso de SFs como instrumental padrão, não sendo utilizado somente em pacientes com clara contra-indicação à terapia antiplaquetária dupla prolongada ou nos casos em que a seguradora de saúde não autorizava o uso desses dispositivos. Portanto, caso houvesse um grupo controle, este seria fruto de um importante viés de seleção, com aplicabilidade limitada para fins de comparação entre os instrumentais.

CONCLUSÕES

De acordo com os resultados deste estudo, houve significativo incremento do perfil de complexidade dos pacientes tratados nos últimos 10 anos e a confirmação da efetividade a longo prazo dos SFs, a despeito dos perfis clínico e angiográfico tratados.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses relacionado a este manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation*. 2010;121(24):2645-53.
2. Amin AP, Spertus JA, Cohen DJ, Chhatriwalla A, Kennedy KF, Vilain K, et al. Use of drug-eluting stents as a function of predicted benefit: clinical and economic implications of current practice. *Arch Intern Med*. 2012;172(15):1145-52.
3. Willich SN, Müller-Riemenschneider F, McBride D, Silber S, Kuck KH, Nienaber CA, et al. Health economic evaluation of the use of drug-eluting stents: first results from the Drug-Eluting Stent Registry (DES.de). *Herz*. 2012 Feb 2. [Epub ahead of print]
4. Ferreira E, Araújo DV, Azevedo VMP, Ferreira Jr. A, Junqueira CLC, Amorim B, et al. Uso do escore de propensão na análise de custo-efetividade com utilização seletiva de stents farmacológicos e não-farmacológicos. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2012;20(1):21-8.

5. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(8):489-95.
6. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1994;331(8):496-501.
7. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Sousa AG, Feres F, Mattos LA, 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.
8. Abizaid A, Costa MA, Blanchard D, Albertal M, Eltchaninoff H, Guagliumi G, et al.; Ravel Investigators. Sirolimus-eluting stents inhibit neointimal hyperplasia in diabetic patients. Insights from the RAVEL Trial. *Eur Heart J*. 2004;25(2):107-12.
9. Nogueira EF, Sousa AGMR, Costa Jr. JR, Moreira A, Costa R, Maldonado G, et al. Stents farmacológicos para o tratamento de coronárias de fino calibre: experiência muito tardia (até 7 anos) do Registro DESIRE. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2010;18(3):288-93.
10. Moreira AC, Sousa AGMR, Costa Jr. JR, Costa RA, Maldonado GA, Cano MN, et al. Evolução tardia após intervenção coronária percutânea com stents farmacológicos em pacientes diabéticos do Registro DESIRE (Drug-Eluting Stents In the REal world). *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2008;16(2):185-92.
11. Costa JR Jr., Sousa AG, Moreira A, Alves CR, Cano MN, Maldonado G, et al. Comparison of the very long term (> 1 year) outcomes of drug-eluting stents for the treatment of bare-metal and drug-eluting stent restenosis. *EuroIntervention*. 2009;5(4):448-53.
12. Park DW, Seung KB, Kim YH, Lee JY, Kim WJ, Kang SJ, et al. Long-term safety and efficacy of stenting versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 5-year results from the MAIN-COMPARE (Revascularization for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: Comparison of Percutaneous Coronary Angioplasty Versus Surgical Revascularization) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(2):117-24.
13. Nakazawa G, Finn AV, Ladich E, Ribichini F, Coleman L, Kolodgie FD, et al. Drug-eluting stent safety: findings from preclinical studies. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(10):1379-91.
14. Nakazawa G, Finn AV, Joner M, Ladich E, Kutys R, Mont EK, 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.
15. Virmani R, Farb A, Guagliumi G, Kolodgie FD. Drug-eluting stents: caution and concerns for long-term outcome. *Coron Artery Dis*. 2004;15(6):313-8.
16. Feres F, Costa JR Jr., Abizaid A. Very late thrombosis after drug-eluting stents. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;68(1):83-8.
17. Cook S, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Morger C, Seiler C, et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation*. 2007;115(18):2426-34.
18. Siqueira DA, Abizaid AA, Costa JR Jr., Feres F, Mattos LA, Staico R, 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.
19. Kounis NG, Hahalis G, Theoharides TC. Coronary stents, hypersensitivity reactions, and the Kounis syndrome. *J Interv Cardiol*. 2007;20(5):314-23.
20. Pendyala LK, Li J, Shinke T, Geva S, Yin X, Chen JP, 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.
21. Sousa JEMR, Sousa AGMR, Costa Jr. JR, Costa R, Moreira AC, Campos Neto CM, et al. Produção Científica do Registro DESIRE In: Sousa AGMR, organizadora. Registro DESIRE: uma década (2002-2012) de emprego clínico dos stents farmacológicos no tratamento da doença arterial coronária. São Paulo; 2012. p. 199-386.
22. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation*. 2009;119(25):3198-206.
23. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9824):1393-402.
24. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Kirtane AJ, Byrne RA, et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *BMJ*. 2012;345:e5170.
25. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, Kelbaek H, Schalij M, Thuesen L, et al.; Drug-Eluting Stent in Primary Angioplasty (DESERT) Cooperation. Drug-eluting vs bare-metal stents in primary angioplasty: a pooled patient-level meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2012;172(8):611-21.
26. Abizaid A, Costa JR Jr. New drug-eluting stents: an overview on biodegradable and polymer-free next-generation stent systems. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3(4):384-93.
27. Sethi A, Bahekar A, Bhuriya R, Bajaj A, Singh PP, Arora R, et al. Zotarolimus-eluting stent versus sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012;105(11):544-56.
28. Rognoni A, Santagostino M, Sansa M, Bongo AS, Lupi A. Regarding "Clinical performance of drug-eluting stents with biodegradable polymeric coating: a meta-analysis and systematic review". *EuroIntervention*. 2012;8(5):642-3.