

Trombose de Stent Farmacológico no “Mundo-Real”: Análise Crítica do Registro DESIRE (*Drug-Eluting Stent in the Real World*)

Ricardo A. Costa¹, Amanda G. M. R. Sousa¹, Adriana Moreira¹, José Ribamar Costa Jr.¹, Galo Maldonado¹, Manuel Cano¹, Luiz F. Tanajura¹, Fausto Feres¹, Luiz A. Mattos¹, Rodolfo Staico¹, Alexandre Abizaid¹, César Jardim¹, Ieda M. Liguori¹, Abrão Cury¹, Otávio Berwanger¹, Adib D. Jatene¹, J. Eduardo Sousa¹

RESUMO

Fundamentos: Reportamos a incidência e os preditores de trombose de stent numa grande coorte de pacientes complexos tratados com stents farmacológicos (SF) no “mundo-real”. **Método:** Entre maio de 2002 e janeiro de 2008, 2.365 pacientes não-selecionados com ≥ 1 lesão coronária com estenose $\geq 50\%$ foram tratados com SF. O seguimento clínico até cinco anos (média $2,2 \pm 1,5$ anos) foi completado em 98,3%. **Resultados:** Entre os pacientes avaliados, 29% tinham diabetes, 60% eram portadores de doença multiarterial e 40% apresentavam síndrome coronária aguda (15%, infarto agudo do miocárdio [IAM]). A artéria descendente anterior foi o vaso-alvo mais freqüentemente tratado (35,8%), e 67% das lesões eram de alta complexidade (tipo B2/C). No total, 3.634 SF foram implantados e 40% dos pacientes receberam múltiplos stents. A trombose de stent (classificação *Academic Research Consortium*) incidiu em 1,6% ($n = 38$), 60,5% com confirmação angiográfica, 42% ocorreram entre 1 e 12 meses e 47% dos eventos tiveram desfecho fatal. Os preditores independentes de trombose de stent foram: tabagismo atual (razão de risco [RR] 2,59; intervalo de confiança [IC] 95% 1,18-5,67; $p = 0,018$), intervenção coronária percutânea (ICP) no IAM (RR 3,50; IC 95% 1,31-9,40; $p = 0,013$), calcificação moderada/grave (RR 2,38; IC 95% 1,34-4,23; $p = 0,003$), lesão excêntrica (RR 1,86; IC 95% 1,03-3,34; $p = 0,039$), > 1 SF implantado por território miocárdico (RR 1,81; IC 95% 1,09-3,02; $p = 0,023$), pós-dilatação (RR 0,50; IC 95% 0,29-0,90; $p = 0,020$) e estenose residual intra-stent (RR 1,04 [por aumento de unidade %]; IC 95% 1,01-1,06; $p = 0,003$). **Conclusões:** Nesse registro prospectivo do “mundo-real”, a incidência cumulativa de trombose de stent até cinco anos de seguimento foi rara (1,6%), e foi associada a tabagismo, ICP no IAM, morfologia

SUMMARY

Stent Thrombosis After Drug-Eluting Stenting in the “Real-World”: A Critical Analysis of the DESIRE (Drug-Eluting Stent in the Real World) Registry

Background: We report the incidence of stent thrombosis (ST) predictors in a large cohort of complex patients treated with drug eluting stents (DES) in the real world. **Methods:** From May 2002 until January 2008, 2,365 non-selected patients with ≥ 1 coronary lesion with stenosis of $\geq 50\%$ were treated with DES. The clinical follow-up up to five years (mean time 2.2 ± 1.5 years) was completed in 98.3%. **Results:** Twenty nine percent of patients had diabetes and 60% multi-vessel disease, 40% presented acute coronary syndrome (15%, acute myocardial infarction [AMI]). The anterior descending artery was the target vessel most frequently treated (35.8%), and 67% were complex lesions (Type B2/C). In all, 3,634 DES were implanted and 40% received multiple stents. Stent thrombosis (classification of the *Academic Research Consortium*) occurred in 1.6% ($n = 38$), 60.5% with angiographic confirmation, 42% occurred between 1 and 12 months and 47% of the events had a fatal outcome. The independent predictors of ST were: current smoking [relative risk (RR) 2.59; 95% confidence interval (CI) 1.18-5.67; $p = 0.018$], AMI intervention (RR 3.50; 95% CI 1.31-9.40; $p = 0.013$), moderate to severe calcification (RR 2.38; 95% CI 1.34-4.23; $p = 0.003$), excentric lesion (RR 1.86; 95% CI 1.03-3.34; $p = 0.039$), > 1 DES implanted per myocardial territory (RR 1.81; 95% CI 1.09-3.02; $p = 0.023$), post-dilatation (RR 0.50; 95% CI 0.29-0.90; $p = 0.020$) and intra-stent residual stenosis [RR 1.04 (per % unit increase); 95% CI 1.01-1.06; $p = 0.003$]. **Conclusions:** In this real world prospective registry, the cumulative incidence of stent thrombosis up to 5 year follow-up was

¹ Hospital do Coração - Associação do Sanatório Sírio - São Paulo, SP.

Correspondência: Professor Doutor J. Eduardo Sousa, Diretor Clínico. Rua Desembargador Eliseu Guilherme, 123 - Paraíso - São Paulo, SP - CEP 04004-030

E-mail: jesousa@uol.com.br

Recebido em: 14/5/2008 • Aceito em: 19/5/2008

complexa da lesão, múltiplos stents implantados por território miocárdico e subexpansão do stent.

DESCRITORES: Endoprótese, efeitos adversos. Angioplastia transluminal percutânea coronária. Trombose. Coronariopatia. Resultado de tratamento.

A trombose de stent (TS) tem sido descrita como um fenômeno raro na Cardiologia Intervencionista moderna, ocorrendo em cerca de 1% a 2% dos pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP); no entanto, tal evento pode apresentar conseqüências clínicas catastróficas e tanto sua prevenção como seu manejo clínico permanecem desafiadores para o intervencionista^{1,2}.

A introdução de stents farmacológicos (SF) na prática clínica revolucionou o tratamento percutâneo da doença coronária. Vários estudos randomizados comparando SF *versus* stents não-farmacológicos (SNF) demonstraram benefício significativo a favor dos SF, principalmente pela marcante redução da necessidade de revascularização da lesão-alvo (RLA)^{3,4}. É importante notar que não se evidenciou diferença significativa entre SF e SNF em relação ao perfil de segurança no acompanhamento clínico tardio⁵. Assim, os SF foram rapidamente incorporados na rotina da ICP desde o início de sua comercialização (maio de 2002) e sua utilização foi também disseminada em vários subgrupos de pacientes com lesões de alta complexidade^{6,7}.

No entanto, análises preliminares de populações do “mundo-real” sugeriram que os SF estariam associados à elevação das taxas de TS^{8,9}. Ainda que muitos estudos indiquem que a gênese da TS está relacionada a múltiplos fatores¹⁰, certas características têm sido sistematicamente identificadas como preditores independentes de trombose de SF, incluindo: 1) perfil e apresentação clínica dos pacientes (por exemplo, diabetes melito, infarto agudo do miocárdio [IAM]); 2) anatomia da lesão coronária (por exemplo, bifurcações); 3) procedimento de ICP (por exemplo, cobertura incompleta da lesão, expansão inadequada dos stents); e 4) compliance à terapia antiplaquetária dupla^{1,2,11,12}.

No presente estudo, reportamos a incidência e os preditores de TS em uma grande coorte de pacientes complexos tratados com SF incluídos no estudo *Drug-Eluting Stent In the REal World* – Registro DESIRE⁷.

MÉTODOS

Protocolo e população estudada

Os detalhes do protocolo e os resultados clínicos iniciais do Registro DESIRE já foram reportados previamente⁷. Em resumo, o Registro DESIRE é um estudo

rare (1.6%), and associated to smoking, PCI in the AMI, complex lesion morphology, multiple stents implanted per myocardial territory and subexpansion of the stent.

DESCRIPTORS: Stents, adverse effects. Angioplasty, transluminal, percutaneous coronary. Thrombosis. Coronary disease. Treatment outcome.

clínico prospectivo, não-randomizado, de braço único, com inclusão consecutiva de pacientes (inclusão em andamento), realizado em uma única instituição (Hospital do Coração – Associação do Sanatório Sírio – São Paulo, SP, Brasil). O estudo tem como objetivo investigar a evolução clínica tardia de pacientes tratados com SF. A partir de maio de 2002, a ICP com SF tem sido utilizada como estratégia preferencial nos pacientes encaminhados para tratamento percutâneo de rotina ou emergência na referida instituição. Foram incluídos pacientes com pelo menos uma lesão com estenose $\geq 50\%$ e anatomia favorável para ICP. Pelo protocolo, não existem limitações no que se refere ao número de lesões-alvo e/ou vasos-alvo que podem ser tratados ou ao número de SF implantados. O estudo está em consonância com a Declaração de Helsinque no que se refere à investigação em humanos, e foi aprovado pelo Comitê de Ética da referida instituição.

Procedimento

As ICPs foram realizadas de acordo com as diretrizes atuais e a estratégia final do procedimento foi deixada a critério do operador. Os seguintes SF de primeira e segunda gerações foram utilizados: Cypher[®], liberador de sirolimus (Cordis Corporation, Warren, NJ, Estados Unidos); Taxus[®], liberador de paclitaxel (Boston Scientific, Natick, MA, Estados Unidos); Endeavor[®], liberador de zotarolimus (Medtronic, Santa Rosa, CA, Estados Unidos); e Xience V[®], liberador de everolimus (Abbott Vascular, Abbott Park, IL, Estados Unidos). Quando o resultado angiográfico imediato após o implante do stent demonstrava expansão subótima, era realizada pós-dilatação com cateter-balão de extensão mais curta que o stent, o qual era posicionado dentro das bordas do stent e insuflado a altas pressões (> 14 atm). Também eram permitidos implante de múltiplos stents e/ou tratamento de múltiplas lesões (por meio de procedimento estagiado ou não). Em pacientes com síndrome coronária aguda (SCA), estudo angiográfico e ICP (quando indicada) foram realizados em < 48 horas da hospitalização. O protocolo anti-trombótico consistia na administração de dois agentes antiplaquetários: ácido acetilsalicílico (AAS) e clopidogrel. O pré-tratamento (AAS 500 mg e clopidogrel 300-600 mg) foi realizado 24 horas antes da intervenção, para casos eletivos, ou de 3 a 6 horas antes do procedimento, para a SCA sem supradesnivelamento do segmento ST. No caso de ICP primária, a dose de

ataque desses dois medicamentos foi administrada no momento do procedimento. Após a intervenção, a terapia com AAS era mantida indefinidamente, na dose de 100-200 mg/dia, e o clopidogrel, na dose de 75 mg diários, era mantido inicialmente por 3 a 6 meses. A partir do final de 2006, seu uso foi estendido para 12 meses, de acordo com as novas recomendações do *Food and Drug Administration* (FDA)¹³. Durante o procedimento, foi administrada heparina endovenosa (70-100 unidades/kg) para manter o tempo de coagulação ativado > 250 segundos (ou > 200 segundos no caso de ser administrado inibidor da glicoproteína IIb/IIIa). Eletrocardiograma (ECG) com 12 derivações foi obtido de rotina antes do procedimento, imediatamente após o procedimento e depois de 24 horas. Exames laboratoriais de rotina incluíram enzimas cardíacas (CPK e CK-MB massa) pré-procedimento (< 24 horas), 18-24 horas pós-procedimento, e diariamente até a alta hospitalar em caso de alteração das mesmas.

Análise angiográfica

A análise angiográfica qualitativa incluiu a avaliação do “território miocárdico” acometido, o qual foi definido como a porção do músculo cardíaco irrigada por uma artéria epicárdica maior (descendente anterior, circunflexa e coronária direita) e seus respectivos ramos. Em relação à análise quantitativa, após a administração intracoronária de nitrato (50-200 µg), foram obtidos estudos angiográficos seriados, incluindo angiografia pré e pós-procedimento. As análises de angiografia coronária quantitativa (ACQ) foram realizadas por operadores experientes utilizando um sistema de análise quantitativa com detecção semi-automática das bordas luminais (QuantcorQCA-ACOM.PC versão 4.0 – Siemens, Munique, Alemanha). O diâmetro luminal mínimo (DLM) e o diâmetro de referência do vaso (DRV), obtido pela média dos segmentos 5-10 mm proximal e distal da lesão-alvo, foram utilizados para calcular o diâmetro de estenose (DE): $DE = (1 - DLM/DRV) \times 100$. Ganho imediato foi definido como a diferença do DLM pré e pós-procedimento (DLM pós-procedimento - DLM pré-procedimento).

Objetivos, definições e seguimento clínico

O objetivo primário do estudo foi a ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores (ECAM) no seguimento clínico tardio (> 6 meses). Os ECAM incluíram: morte cardíaca, IAM e RLA. Como regra, 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 IAM foi baseado no aparecimento de nova onda-Q patológica em ≥ 2 derivações contíguas no ECG e/ou elevação da CK-MB massa > 3 vezes o limite superior da normalidade. A TS foi definida de acordo com as proposições do *Academic Research Consortium* (ARC): definitiva (presença de SCA com confirmação angiográfica ou anatomopatológica de oclusão do stent),

provável (ocorrência de morte súbita < 30 dias pós-procedimento índice ou IAM no território miocárdico tratado, sem confirmação angiográfica da oclusão do stent) e possível (ocorrência de morte súbita > 30 dias após o procedimento índice). A TS ainda foi classificada de acordo com a ocorrência temporal: aguda (≤ 24 horas do procedimento), subaguda (ocorrência entre 24 horas e 30 dias), tardia (ocorrência entre 1 e 12 meses pós-procedimento) e muito tardia (ocorrência > 12 meses pós-procedimento). O sucesso angiográfico foi definido como fluxo final TIMI 3, ausência de dissecções e estenose residual < 20% pela ACQ. O seguimento clínico foi realizado 1, 6 e 12 meses após o procedimento e anualmente até o quinto ano de acompanhamento, e consistiu de visita médica agendada ou contato telefônico, realizado segundo protocolo pré-definido. Todos os eventos adversos reportados, incluindo TS, foram independentemente adjudicados por um Comitê de Eventos Clínicos, incluindo três experientes profissionais da área de Cardiologia clínica e invasiva.

Análise estatística

As variáveis são apresentadas como frequências ou médias \pm desvio padrão. A ocorrência de trombose em função do tempo foi descrita por uma curva de Kaplan-Meier. Para identificar fatores associados ao desenvolvimento de TS foram utilizados modelos de riscos proporcionais de Cox. Todas as variáveis foram inicialmente analisadas em análises bivariadas e, posteriormente, de forma múltipla. A permanência das variáveis no modelo múltiplo foi baseada no teste de razão de verossimilhanças. Os resultados dos modelos de Cox foram apresentados em razões de risco e respectivos intervalos de confiança de 95%. O teste de interação entre alguns fatores do procedimento foi testado pelo teste de Mantel-Hantzel. Valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. As análises foram realizadas com os programas estatísticos SPSS versão 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, Estados Unidos) e STATA versão 10 (StataCorp LP, College Station, TX, Estados Unidos).

RESULTADOS

No total, 2.365 pacientes foram incluídos no Registro entre maio de 2002 e janeiro de 2008. A Figura 1 apresenta o fluxograma de inclusão dos pacientes. De maneira geral, os pacientes apresentaram perfil clínico de elevada complexidade (Tabela 1). A Tabela 2 apresenta os dados angiográficos. A artéria descendente anterior foi o vaso-alvo mais tratado (35,8%), e considerando-se o total de lesões ($n = 3.333$) 20,8% delas eram localizadas na porção proximal desse vaso.

Dados do procedimento

No total, 5,2% dos pacientes receberam inibidor da glicoproteína IIb/IIIa. As lesões foram pré-dilatadas em 50,7%. A média do número de lesões e do número de

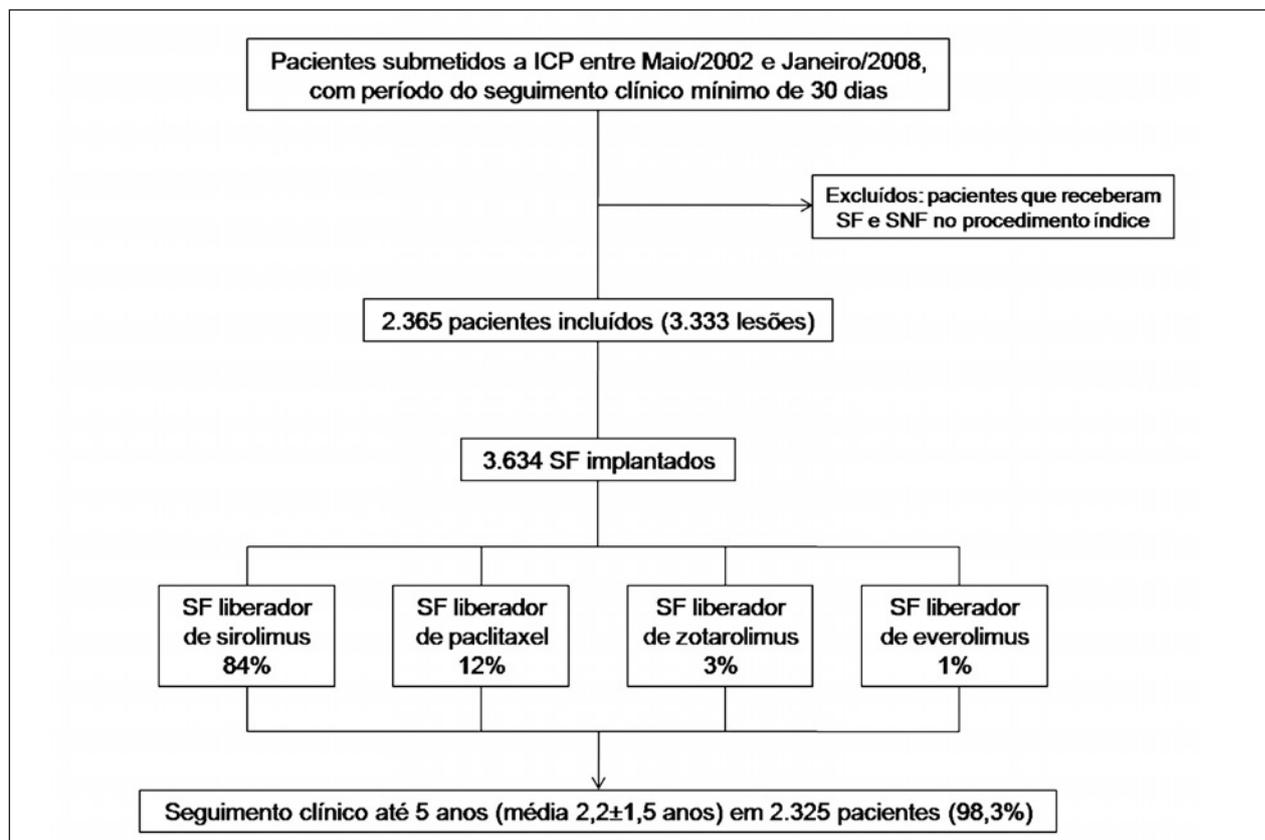


Figura 1 - Fluxograma de inclusão de pacientes no Registro DESIRE.

ICP = intervenção coronária percutânea; SF = stent farmacológico; SNF = stent não-farmacológico.

vasos tratados por paciente foi de $1,41 \pm 0,65$, e $1,31 \pm 0,54$, respectivamente. No total, 3.634 SF foram implantados (média de stents por paciente: $1,54 \pm 0,76$) e 40% dos pacientes receberam múltiplos stents. A média da pressão de liberação do stent foi de $14,7 \pm 2,8$ atm. A pós-dilatação com cateter-balão foi aplicada em 43,7% dos casos, e as médias de extensão, diâmetro e pressão de insuflação do balão foram de $12,13 \pm 4,11$ mm, $3,28 \pm 0,53$ mm, e $15,3 \pm 3,9$ atm, respectivamente. Fluxo TIMI 3 pós-procedimento foi atingido em 99,6% dos casos e o sucesso angiográfico foi de 98,6%. Durante a fase hospitalar, todos os pacientes foram mantidos com terapia antiplaquetária dupla e a prescrição foi mantida na alta hospitalar de acordo com o protocolo. A Tabela 3 apresenta os resultados da ACQ.

Eventos clínicos

Na fase intra-hospitalar, morte cardíaca ocorreu em 0,3% dos pacientes e 2,1% evoluíram com IAM. No seguimento clínico tardio até cinco anos (média $2,2 \pm 1,5$ anos), as taxas cumulativas de ECAM foram de 10,6%, incluindo morte cardíaca em 2,5%, IAM em 4,5%, e RLA em 3,6% dos pacientes. Durante o período de seguimento, 38 (1,6%) pacientes evoluíram com TS (Figura 2). A maioria das trombozes foi

classificada como definitiva, com confirmação angiográfica ($n = 23$), e 42% ocorreram entre 1-12 meses de seguimento (Figura 3). As características individualizadas dos pacientes com TS são apresentadas na Tabela 4. Quando consideradas apenas as TS ocorridas no primeiro ano de evolução ($n = 25$), a média de tempo até o evento foi de $112,4 \pm 116,5$ dias.

Preditores de eventos adversos até cinco anos de seguimento clínico

Os preditores independentes de ECAM foram: leão-alvo em ponte de safena (razão de risco [RR] 1,63; intervalo de confiança [IC] 95% 1,22-2,18; $p = 0,001$), doença multiarterial (RR 1,39; IC 95% 1,03-1,87; $p < 0,001$); estenose residual intra-stent (RR 1,3 [por aumento de unidade %]; IC 95% 1,10-1,50; $p = 0,034$), diabetes melito (RR 1,60; IC 95% 1,10-2,20; $p = 0,006$) e insuficiência renal (RR 1,50; IC 95% 1,34-1,81; $p = 0,004$). A Tabela 5 apresenta a análise univariada para identificação de preditores de TS e os preditores independentes de TS identificados no modelo multivariado são apresentados na Tabela 6. Pelo teste de Mantel-Haenszel, evidenciou-se associação significativa entre a presença de calcificação moderada/grave e a realização de pós-dilatação para a ocorrência da TS ($p = 0,007$). Cerca de 20% dos pacientes com TS

apresentavam fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo basal < 30% (*versus* 2,7% no restante da população; $p = 0,003$). Por último, as indicações de ICP consideradas mais complexas (*off-label* pelos critérios do FDA) tiveram maior prevalência entre pacientes que apresentaram TS (81,6%) *versus* pacientes sem TS (69,1%), no entanto sem significância estatística ($p = 0,11$).

DISCUSSÃO

Estudos prévios com pacientes provenientes do “mundo-real” demonstraram taxas de TS entre 1,3% e 1,9% no seguimento tardio e fatalidade associada entre 39% e 45%^{1,2}. No Registro DESIRE, a TS ocorreu em 1,6% e a taxa de mortalidade foi de 47%. Em nosso estudo, 16/38 pacientes apresentaram óbito como desfecho clínico inicial da TS. Dos 22/38 pacientes que apresentaram TS “definitiva” com comprovação angiográfica, 20 (90%) foram submetidos a terapia de reperfusão, incluindo: 8 ICP com balão, 5 ICP com implante de SNF, 1 ICP com implante de SF, 1 cirurgia de revascularização do miocárdio e 2 terapias com trombolítico (3 pacientes foram submetidos a ICP, mas

não obtiveram sucesso no cruzamento da lesão com o fio-guia). Entre os pacientes com terapia de reperfusão bem-sucedida ($n = 17$), 77% ($n = 13$) apresentaram-se assintomáticos ou com angina estável no seguimento clínico > 6 meses pós-TS, demonstrando que pacientes com TS documentada que são submetidos a terapia de reperfusão apresentam índices relativamente

TABELA 1
Características clínicas basais

Variável	n = 2.365
Média das idades, anos	63,9 ± 11,5
Sexo masculino	76,9%
Hipertensão	75,7%
Diabetes melito	28,6%
Em uso de insulina	6,0%
Dislipidemia	61,2%
Tabagismo atual	32,1%
História familiar de DAC	41,8%
IAM prévio	22,2%
ICP prévia	25,5%
CRM prévia	26,7%
AVE prévio	2,5%
Insuficiência renal*	12,0%
Doença multiarterial	59,9%
Doença vascular periférica	4,4%
Apresentação clínica	
Angina estável	27,6%
Angina instável	26,0%
IAM	15,4%
Isquemia silenciosa	31,0%

Valores são expressos como frequência ou média ± desvio padrão. * Definida como creatinina sérica basal $\geq 1,5$ mg/dL. AVE = acidente vascular encefálico; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; DAC = doença arterial coronária; IAM = infarto agudo do miocárdio; ICP = intervenção coronária percutânea; n = número de pacientes.

TABELA 2
Características angiográficas

Variável	n = 2.365
Território miocárdico acometido* (número de territórios = 2.931)	
DA	42,8%
Cx	28,9%
CD	27,1%
TCE	1,2%
Características da lesão (número de lesões = 3.333)	
Ponte de veia safena	5,9%
Localização ostial	5,2%
Bifurcação	3,8%
Angulação > 45 graus	5,4%
Excentricidade	32,0%
Calcificação moderada ou grave	27,4%
Reestenose intra-stent	4,7%
Lesão tipo B2 ou C (classificação ACC/AHA)	66,5%
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo* < 40%	15,8%

Valores são expressos como frequência ou média ± desvio padrão. * O território miocárdico irrigado pela ponte de veia safena foi incluído nessa variável. + Dado disponível em apenas 28,2% dos pacientes. ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; CD = artéria coronária direita; Cx = artéria circunflexa; DA = artéria descendente anterior; n = número de pacientes; TCE = tronco de artéria coronária esquerda.

TABELA 3
Angiografia coronária quantitativa
(número de lesões = 3.333)

Variável quantitativa	Pré-procedimento	Pós-procedimento (final)*
Extensão da lesão	16,42 ± 8,17	-
DRV	2,77 ± 0,48	-
DLM	1,03 ± 1,74	2,85 ± 0,96
DE	67,0 ± 12,4	4,8 ± 3,6
Ganho imediato	-	1,89 ± 0,45

Valores são expressos como média ± desvio padrão. * Análise do segmento intra-stent. DE = diâmetro de estenose; DLM = diâmetro luminal mínimo; DRV = diâmetro de referência do vaso.

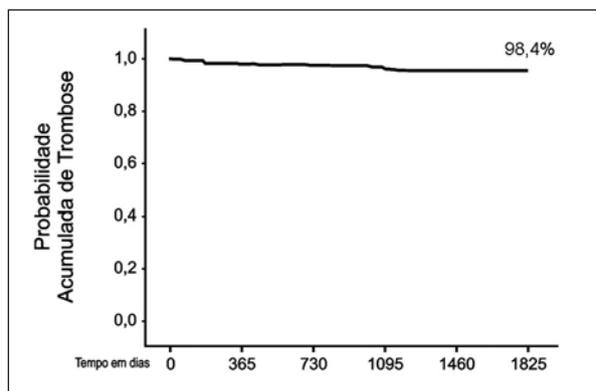


Figura 2 - Curva de sobrevida livre de trombose de stent até cinco anos de seguimento clínico.

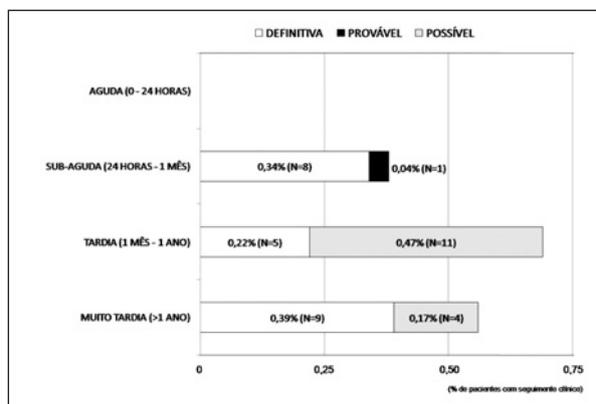


Figura 3 - Taxas de trombose de stent de acordo com as definições e a classificação temporal propostas pelo *Academic Research Consortium*.

altos de sucesso terapêutico e podem evoluir favoravelmente no seguimento tardio.

Uma série de estudos e metanálises conduzidos com metodologia adequada demonstrou, de maneira consistente, que os SF apresentam discreto aumento nas taxas de TS muito tardia quando comparados aos SNF em pacientes não-selecionados; no entanto, esse aumento da TS não se traduziu em aumento de óbito e IAM¹⁴⁻¹⁸. Isso pode ser explicado pela evolução clínica tardia “não-benigna” da reestenose com SNF em alguns casos. De fato, uma metanálise robusta recentemente apresentada, que incluiu grande número de pacientes estudados em séries randomizadas e não-randomizadas (> 180 mil), demonstrou diminuição significativa de óbito e IAM com SF (Stone G, comunicação pessoal, *American College of Cardiology*, Chicago, Estados Unidos, 2008). No Registro DESIRE, a taxa total de TS até um ano de seguimento foi de 1,3% (0,7% definitiva/provável), e pequeno aumento na ocorrência de TS foi observado > 1 ano; entretanto, esse incremento parece estar dentro das taxas projetadas para se manter benefício clínico superior ao dos SNF¹⁹.

Em pesquisa realizada por Iakovou et al.¹, que incluiu 2.229 pacientes do “mundo-real” tratados com SF, a taxa de TS aos 9 meses foi de 1,3% (0,6% até 30 dias e 0,7% entre 1-9 meses) e os preditores independentes de TS foram: descontinuação prematura de terapia antiplaquetária, falência renal, lesão envolvendo bifurcação, diabetes e fração de ejeção do ventrículo esquerdo baixa. Em nossa análise, tanto o diabetes como a insuficiência renal foram preditores independentes de ECAM, mas não de TS. O estudo de Iakovou et al.¹ apresentou taxas relativamente mais altas de TS que o Registro DESIRE e a baixa incidência de eventos pode ter influenciado o impacto do diabetes na TS no Registro (análise univariada: RR 1,51; IC 95% 0,78-2,91; p = 0,223). Em relação às bifurcações, a série de Iakovou et al.¹ incluiu 23% de bifurcações, sendo a maioria tratada com técnicas de dois stents. O tratamento de bifurcações com dois stents está associada a elevação das taxas de TS²⁰. No Registro DESIRE, apenas 3,8% das lesões envolviam bifurcação, das quais 80% foram tratadas com apenas um stent (estratégia de stent provisional no ramo lateral). Mesmo assim, dois casos de TS em nossa série envolveram lesões em bifurcação tratadas com técnica de dois stents (Tabela 4). Adicionalmente, os pacientes com TS em nosso estudo apresentaram maior prevalência de disfunção ventricular grave (FE < 30%) versus pacientes sem TS (p = 0,003). Como esse dado, no entanto, foi reportado em < 30% da população estudada, essa variável não foi incluída na análise multivariada final.

Em nosso estudo, tabagismo, implante de múltiplos SF por território miocárdico e ICP no IAM foram identificados como preditores de TS. Uma metanálise dos estudos Taxus II, IV, V e VI também identificou o tabagismo e o implante de múltiplos stents como preditores independentes de trombose de SF²¹. Com relação à ICP na vigência de IAM, vários estudos recentes têm demonstrado associação significativa entre a ICP no IAM e a ocorrência desse evento^{12,22}. Os motivos de tal associação ainda não estão completamente elucidados; no entanto, algumas explicações têm sido propostas, incluindo: lesão com atividade inflamatória contínua (não cessa com implante de SF), a qual pode apresentar maior potencial trombogênico; reendotelização tardia do SF; e desenvolvimento de aposição incompleta das hastas (AIH) do stent em decorrência de lise posterior do trombo aderido à parede²³. A AIH é identificada pelo ultra-som intracoronário (USIC) e já foi descrita anteriormente²⁴. Estudos de relatos de caso e análise histopatológica têm sugerido que a AIH pós-SF (principalmente a adquirida tardiamente) pode estar associada a trombose de SF muito tardia^{25,26}. Infelizmente, o USIC não foi sistematicamente aplicado em nosso estudo, o que inviabilizou a análise da frequência e do impacto clínico da AIH pós-SF em nossa população. Teoricamente, a AIH causada por lise do trombo poderia ser prevenida se o dimensionamento e a expansão do stent fossem maximizados de acordo com as referências do vaso. Nesse caso, o USIC pode ser muito útil. No entanto,

TABELA 4
Características individuais dos pacientes que apresentaram evento clínico de trombose de stent no seguimento clínico

Pac.	Data do procedimento inicial	Vaso(s) tratado(s)	Stent(s) utilizado(s)*	Tempo para o evento	Uso de tienopiridínico (prescrição)	Evento clínico
1	18/6/2002	DA	Cypher® (1)	8 dias	Sim (3 meses)	IAM sem supra ST
2	12/7/2002	DA	Cypher® (1)	12 dias	Não† (3 meses)	IAM
3	9/8/2002	Mg	Cypher® (2)	405 dias	Não (3 meses)	Morte súbita
4	13/8/2002	CD	Cypher® (3)	432 dias	Não (3 meses)	Morte súbita
5	22/8/2002	CD	Cypher® (1)	205 dias	Não (3 meses)	Morte súbita
6	4/9/2002	DA/Dg (bifurcação)	Cypher® (2)	1.160 dias	Não (6 meses)	IAM
7	5/9/2002	DA	Cypher® (2)	1.188 dias	Não (3 meses)	IAM
8	24/10/2002	DA	Cypher® (1)	299 dias	Não (3 meses)	Morte súbita
9	20/2/2003	DA	Cypher® (1)	79 dias	Sim (3 meses)	IAM (?)
10	31/3/2003	Cx	Cypher® (1)	189 dias	Não (3 meses)	Morte súbita
11	8/5/2003	Cx e Mg	Cypher® (2)	470 dias	Não (6 meses)	Morte súbita
12	16/6/2003	DA	Cypher® (1)	1.202 dias	Não (3 meses)	IAM
13	1/7/2003	Dg	Taxus® (1)	55 dias	Sim (6 meses)	IAM sem supra ST
14	5/8/2003	TCE	Cypher® (1)	1.106 dias	Não (6 meses)	Morte súbita
15	25/9/2003	DA	Cypher® (1)	1.305 dias	Não (3 meses)	IAM
16	9/10/2003	CD e Cx	Cypher® (2)	152 dias	Não† (6 meses)	IAM
17	21/10/2003	DA	Cypher® (1), Taxus® (1)	12 dias	Não§ (12 meses)	IAM
18	21/10/2003	DA e Mg	Cypher® (2)	1.246 dias	Não (6 meses)	IAM
19	9/1/2004	DA e CD	Taxus® (1), Taxus® (2)	331 dias	Sim (12 meses)	IAM
20	28/1/2004	CD e Cx	Cypher® (1), Taxus® (1)	20 dias	Sim (12 meses)	IAM
21	26/2/2004	Cx	Cypher® (1)	171 dias	Não (3 meses)	PCR (IAM?)
22	2/3/2004	DA/Dg (bifurcação)	Cypher® (2)	116 dias	Sim (6 meses)	IAM
23	6/4/2004	Mg1 e Mg2	Cypher® (1), Taxus® (1)	338 dias	Não§ (12 meses)	Morte súbita
24	30/4/2004	Ponte de safena	Cypher® (1)	1.060 dias	Sim (sem aspirina)	IAM sem supra
25	14/4/2005	DA	Cypher® (2)	654 dias	Não (6 meses)	IAM
26	8/6/2005	DA	Taxus® (2)	61 dias	Sim (12 meses)	Morte súbita
27	3/8/2005	Cx	Cypher® (1)	77 dias	Sim (3 meses)	Morte súbita
28	11/8/2005	DA	Taxus® (1)	473 dias	Não (6 meses)	IAM
29	6/9/2005	DA e Mg	Cypher® (2)	760 dias	Não (6 meses)	IAM
30	12/12/2005	CD	Cypher® (1)	349 dias	Não (3 meses)	Morte súbita
31	10/4/2006	DA	Cypher® (1)	46 dias	Sim (3 meses)	Morte súbita
32	3/5/2006	DA e CD	Cypher® (1), Cypher® (2)	73 dias	Sim (6 meses)	Morte súbita
33	29/5/2006	DA	Taxus® (1)	3 dias	Não§ (6 meses)	IAM
34	26/7/2006	CD e Cx	Cypher® (2)	11 dias	Sim (6 meses)	IAM
35	8/11/2006	Cx e Mg	Cypher® (2), Cypher® (1)	6 dias	Sim (6 meses)	IAM
36	13/11/2006	Ponte de safena	Endeavor® (1), Taxus® (1)	189 dias	Sim (12 meses)	IAM
37	13/11/2006	DA	Cypher® (1)	3 dias	Sim (sem aspirina)	Morte súbita
38	15/1/2008	Dg e Mg	Cypher® (1), Taxus® (1)	5 dias	Não§ (12 meses)	IAM sem supra

* Número entre parênteses indica número total de stent(s) implantado(s) no paciente e/ou vaso(s); † Interrompeu o uso de clopidogrel por causa de cirurgia vascular de urgência. ‡ Interrompeu o uso de clopidogrel e aspirina por causa de sangramento gastrointestinal. § Uso de clopidogrel interrompido sem motivo conhecido. ARC = *Academic Research Consortium*; AVE = acidente vascular encefálico; CD = artéria coronária direita; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; Cx = artéria circumflexa; DA = artéria descendente anterior; Dg = ramo diagonal; IAM = infarto agudo do miocárdio; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; ICP = intervenção coronária percutânea; Mg = ramo marginal; Pac. = paciente; PCR = parada cardiorrespiratória; RCP = ressuscitação cardiopulmonar; SF = stent farmacológico; SNF = stent não-farmacológico; TCE = tronco de artéria coronária esquerda.

Continuação da TABELA 4
Características individuais dos pacientes que apresentaram evento clínico de trombose de stent no seguimento clínico

Pac.	Confirmação angiográfica (ou anatomopatológica)	Classificação da trombose (ARC)	Tratamento	Desfecho na fase intra-hospitalar	Evolução clínica tardia
1	Sim	Definitiva	ICP com balão	Choque cardiogênico e óbito	-
2	Sim	Definitiva	Trombólise	Sem complicações	Angina estável
3	Não	Possível	-	-	-
4	Não	Possível	-	-	-
5	Não	Possível	-	-	-
6	Sim	Definitiva	CRM	Sem complicações	Assintomático
7	Sim	Definitiva	ICP sem sucesso	Sem complicações	Angina estável
8	Não	Possível	-	-	-
9	Não	Possível	-	Morte cardíaca	-
10	Não	Possível	-	-	-
11	Não	Possível	-	-	-
12	Sim	Definitiva	ICP com SNF	Sem complicações	Assintomático
13	Sim	Definitiva	Conservador	Sem complicações	Assintomático
14	Não	Possível	-	-	-
15	Sim	Definitiva	ICP com SNF	Sem complicações	Assintomático
16	SiM (Cx)	Definitiva	ICP com balão	Sem complicações	Angina estável
17	Sim (Cypher, Taxus)	Definitiva	ICP com balão	Sem complicações	Morte súbita
18	Sim (DA)	Definitiva	ICP com SF	Sem complicações	Assintomático
19	Sim (DA)	Definitiva	ICP com balão	Sem complicações	Assintomático
20	Sim (CD)	Definitiva	ICP com SNF	Sem complicações	Assintomático
21	Não	Possível	RCP	Hipoxemia cerebral e óbito	-
22	Sim	Definitiva	ICP sem sucesso	CRM, apresentou AVE	Morte não-cardíaca
23	Não	Possível	-	-	-
24	Sim	Definitiva	Conservador	Sem complicações	Assintomático
25	Sim	Definitiva	ICP com SNF	Sem complicações	Assintomático
26	Não	Possível	-	-	-
27	Não	Possível	-	-	-
28	Sim	Definitiva	ICP com balão	Sem complicações	Assintomático
29	Sim (DA)	Definitiva	Trombólise	Sem complicações	Assintomático
30	Não	Possível	-	-	-
31	Não	Possível	-	-	-
32	Não	Possível	-	-	-
33	Sim	Definitiva	ICP com balão	Sem complicações	Assintomático
34	Sim (CD, Cx)	Definitiva	ICP com balão	Choque cardiogênico e óbito	-
35	Sim (Cx)	Definitiva	ICP com SNF	Sem complicações	ICC
36	Sim (Endeavor)	Definitiva	ICP sem sucesso	Sem complicações	Assintomático
37	Não	Provável	-	-	-
38	Sim (Dg)	Definitiva	ICP com balão	Sem complicações	Assintomático

* Número entre parênteses indica número total de stent(s) implantado(s) no paciente e/ou vaso(s); † Interrompeu o uso de clopidogrel por causa de cirurgia vascular de urgência. ‡ Interrompeu o uso de clopidogrel e aspirina por causa de sangramento gastrointestinal. § Uso de clopidogrel interrompido sem motivo conhecido. ARC = *Academic Research Consortium*; AVE = acidente vascular encefálico; CD = artéria coronária direita; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; Cx = artéria circunflexa; DA = artéria descendente anterior; Dg = ramo diagonal; IAM = infarto agudo do miocárdio; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; ICP = intervenção coronária percutânea; Mg = ramo marginal; Pac. = paciente; PCR = parada cardiorrespiratória; RCP = ressuscitação cardiopulmonar; SF = stent farmacológico; SNF = stent não-farmacológico; TCE = tronco de artéria coronária esquerda.

TABELA 5
Análise univariada para preditores de trombose de stent

Variável	Razão de risco	IC 95%	Valor de p
Dislipidemia	0,52	0,28-0,99	0,047
Intervenção coronária percutânea no IAM	4,08	1,56-10,66	0,004
Diabetes melito	1,51	0,78-2,91	0,223
Calcificação moderada ou grave da lesão	2,28	1,39-3,74	0,001
Angulação	1,88	0,92-3,85	0,083
Morfologia excêntrica da lesão	1,80	1,08-2,98	0,024
Múltiplos stents implantados por território miocárdico	2,05	1,25-3,53	0,005
Pós-dilatação da lesão com cateter-balão	0,63	0,36-1,08	0,090
Uso de stent Taxus®	1,63	0,89-3,02	0,116
Lesão tipo C (classificação ACC/AHA)	2,34	1,18-4,64	0,015
Diâmetro do balão utilizado na pós-dilatação (por aumento de 1 mm)	0,30	0,09-1,02	0,054
Extensão do balão utilizado na pós-dilatação (por aumento de 1 mm)	1,08	1,00-1,18	0,055
Estenose residual intra-stent (por aumento de unidade %)	1,05	1,02-1,07	< 0,001

ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; IAM = infarto agudo do miocárdio; IC = intervalo de confiança.

TABELA 6
Modelo multivariado demonstrando preditores independentes significativos de trombose de stent

Variável	Razão de risco	IC 95%	Valor de p
Tabagismo atual	2,59	1,18-5,67	0,018
Intervenção coronária percutânea no IAM	3,50	1,31-9,40	0,013
Calcificação moderada ou grave da lesão	2,38	1,34-4,23	0,003
Morfologia excêntrica da lesão	1,86	1,03-3,34	0,039
Múltiplos stents implantados por território miocárdico	1,81	1,09-3,02	0,023
Pós-dilatação da lesão com cateter-balão	0,50	0,29-0,90	0,020
Estenose residual intra-stent (por aumento de unidade %)	1,04	1,01-1,06	0,003

IAM = infarto agudo do miocárdio; IC = intervalo de confiança.

o manejo clínico da AIH adquirida tardiamente ainda permanece controverso.

A expansão do stent também se mostrou um preditor de TS em nosso estudo (“estenose residual”). Mesmo uma sensível elevação no DE final (por unidade porcentual) demonstrou causar incremento na TS. Notavelmente, vários estudos já demonstraram que o DE final no segmento intra-stent é sistematicamente subestimado pela ACQ em comparação ao USIC^{27,28}. Ou seja, lesões com resultado angiográfico considerado ótimo podem conter subexpansão substancial do stent. Tal achado aparenta ser mais proeminente em lesões que apresentam calcificação significativa (outro preditor de TS em nosso estudo)²⁹. A subexpansão de stent é um importante preditor de falência de stent, incluindo

TS, e isso tem sido extensamente demonstrado tanto com SF como com SNF^{11,30}. Um estudo com USIC e SF comparando lesões com TS *versus* lesões sem TS demonstrou que: 1) a área mínima do stent (AMS) era menor no grupo com trombose ($4,3 \pm 1,6 \text{ mm}^2$ *versus* $6,2 \pm 1,9 \text{ mm}^2$; $p < 0,001$), 2) a expansão do stent era menor no grupo com trombose ($65 \pm 18\%$ *versus* $85 \pm 14\%$; $p < 0,001$), 3) a presença de estenose residual no segmento de referência era mais freqüente no grupo com trombose (67% *versus* 9% ; $p < 0,001$), e 4) os preditores independentes de TS eram subexpansão do stent ($p = 0,03$) e estenose residual do segmento de referência ($p = 0,02$)¹¹. No Registro DESIRE, a seleção da extensão do stent objetivou a cobertura completa da lesão e a razão extensão do stent: extensão da lesão foi de 1,2.

A realização de pós-dilatação com elevadas pressões de insuflação tem demonstrado ser eficaz na melhora da AMS e na otimização da expansão do stent³¹. Em nosso estudo, 44% das lesões foram pós-dilatadas, com média de pressão de insuflação > 15 atm, e a realização de pós-dilatação foi um fator “protetor” contra a TS ($p = 0,020$). Logo, não foi surpresa a identificação de interação significativa entre calcificação e pós-dilatação para ocorrência de TS ($p = 0,007$). Assim, considerando-se que as lesões com calcificação significativa estão frequentemente associadas à subexpansão do stent e que a ACQ tende a subestimar a real “subexpansão” do stent, podemos especular que o implante de SF com realização de pós-dilatação (e mesmo guia deUSIC) poderia aumentar a AMS, maximizar a expansão do stent e, potencialmente, melhorar os resultados clínicos nesse subgrupo de elevado risco.

Finalmente, a interrupção da terapia antiplaquetária com tienopiridínico tem se mostrado um dos mais poderosos fatores preditores de TS pós-SF^{1,2,12}. Curiosamente, o uso de tienopiridínico não apresentou impacto significativo na TS em nossa análise. Uma possível explicação é o fato de que as informações colhidas na fase inicial do estudo refletiram a utilização ou não da medicação prescrita em um determinado momento de seguimento clínico; dessa forma, a avaliação precisa do período de manutenção do uso de tienopiridínico (além do tempo estimado pela prescrição médica) (Tabela 4) e o tempo exato de sua interrupção não foram coletados em todos os pacientes para essa análise. Entre os que apresentaram TS nos primeiros 12 meses ($n = 25$), 12 estavam em uso de clopidogrel, 5 interromperam o uso de acordo com o protocolo da época, 2 interromperam o uso por motivo de sangramento significativo, 2 estavam em monoterapia com clopidogrel (intolerância à aspirina), e 4 interromperam o uso de clopidogrel sem motivo conhecido.

Limitações

Este estudo representa a experiência clínica de uma instituição em que o SF tem sido utilizado como estratégia inicial em pacientes com indicação de ICP. Como o Registro DESIRE conta com inclusão contínua de pacientes por tempo indeterminado, a análise atual reflete os achados referentes a um período preestabelecido (maio de 2002 a janeiro de 2008). No período do estudo, foram excluídos os pacientes tratados com SNF ou com a combinação de SF e SNF. Por último, os diferentes tipos de SF foram implantados em proporções não-balanceadas, tendo sido as indicações baseadas em: 1) disponibilidade, 2) anatomia e localização da lesão, 3) quadro clínico, e 4) preferência do operador. Logo, o impacto de cada SF na ocorrência de TS não pode ser comparado de forma consistente.

CONCLUSÕES

Nesse Registro prospectivo de “mundo-real”, a ocorrência de TS em pacientes complexos tratados com SF foi rara (incidência cumulativa de 1,6% até 5 anos de seguimento); no entanto, metade dos pacientes que apresentaram tal evento teve desfecho clínico fatal. A maioria dos casos de trombose teve confirmação angiográfica de oclusão do stent e ocorreu entre 1 e 12 meses de seguimento clínico. Nessa análise, a TS foi significativamente associada com tabagismo, ICP no IAM, morfologia complexa da lesão, múltiplos stents implantados por território miocárdico e subexpansão do stent.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de reconhecer a dedicação, competência, e significativa colaboração dos seguintes profissionais envolvidos no Registro DESIRE: Dr. Cantídio Campos, Fábio Kawasetsu, Mariana T. Carballo, Valéria Ranieri, e Wagner Pinto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293(17):2126-30.
2. Airolidi F, Colombo A, Morici N, Latib A, Cosgrave J, Buellesfeld L, et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation*. 2007;116(7):745-54.
3. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O’Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349(14):1315-23.
4. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O’Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;350(3):221-31.
5. 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(10):998-1008.
6. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, Saia F, Arampatzis CA, Hoye A, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the “real world”: the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation*. 2004;109(2):190-5.
7. Sousa AGMR, Costa Jr JR, Moreira A, Costa RA, Cano MN, Andrade GAM, et al. Evolução clínica tardia dos stents farmacológicos. segurança e eficácia até cinco anos do registro DESIRE. *Rev Bras Cardiol Invas*. 2007;15(3):221-7.
8. Carlsson J, von Wagenheim B, Linder R, Anwari TM, Qvist J, Petersson I, et al. Is late stent thrombosis in drug-eluting stents a real clinical issue? A single-center experience and review of the literature. *Clin Res Cardiol*. 2007;96(2):86-93.
9. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, Nilsson T, Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med*. 2007;356(10):1009-19.

10. Melikian N, Wijns W. Drug-eluting stents: a critique. *Heart*. 2008;94(2):145-52.
11. 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(7):995-8.
12. Park DW, Park SW, Park KH, Lee BK, Kim YH, Lee CW, et al. Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up. *Am J Cardiol*. 2006;98(3):352-6.
13. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation*. 2007;115(6):813-8.
14. 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(22):2842-7.
15. Jensen LO, Maeng M, Kaltoft A, Thayssen P, Hansen HH, Bottcher M, et al. Stent thrombosis, myocardial infarction, and death after drug-eluting and bare-metal stent coronary interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(5):463-70.
16. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9591):937-48.
17. 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(14):1393-402.
18. 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(25):3181-8.
19. Garg P, Cohen DJ, Gaziano T, Mauri L. Balancing the risks of restenosis and stent thrombosis in bare-metal versus drug-eluting stents: results of a decision analytic model. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(19):1844-53.
20. Costa RA, Moussa ID. Percutaneous treatment of coronary bifurcation lesions in the era of drug-eluting stents. *Minerva Cardioangiol*. 2006;54(5):577-89.
21. Ellis SG, Colombo A, Grube E, Popma J, Koglin J, Dawkins KD, et al. Incidence, timing, and correlates of stent thrombosis with the polymeric paclitaxel drug-eluting stent: a TAXUS II, IV, V, and VI meta-analysis of 3,445 patients followed for up to 3 years. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(10):1043-51.
22. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet*. 2007;369(9562):667-78.
23. Sianos G, Papafaklis MI, Daemen J, Vaina S, van Mieghem CA, van Domburg RT, et al. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of thrombus burden. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(7):573-83.
24. Mintz GS, Weissman NJ. Intravascular ultrasound in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(3):421-9.
25. Feres F, Costa JR Jr, Abizaid A. Very late thrombosis after drug-eluting stents. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;68(1):83-8.
26. 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.
27. Costa Jr JR, Mintz GS, Carlier SG, Fujii K, Sano K, Kimura M, et al. Intravascular ultrasound assessment of drug-eluting stent expansion. *Am Heart J*. 2007;153(2):297-303.
28. Costa RA, Mintz GS, Carlier SG, Lansky AJ, Moussa I, Fujii K, et al. Bifurcation coronary lesions treated with the “crush” technique: an intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(4):599-605.
29. 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.
30. Takebayashi H, Kobayashi Y, Mintz GS, Carlier SG, Fujii K, Yasuda T, et al. Intravascular ultrasound assessment of lesions with target vessel failure after sirolimus-eluting stent implantation. *Am J Cardiol*. 2005;95(4):498-502.
31. Brodie BR. Adjunctive balloon postdilatation after stent deployment: is it still necessary with drug-eluting stents? *J Interv Cardiol*. 2006;19(1):43-50.