

STENTS FARMACOLÓGICOS DE PRIMEIRA À TERCEIRA GERAÇÃO: O QUE MUDOU NA PRÁTICA CARDIOLÓGICA?

Halim Abdu Neme Makhlef;
Andrey Vega Matos;
Erick Eannes Moura Bringel;
Gabriel Borges Bessa Abdallah Khachab;
José Correia de Souza;
Luís Augusto Antônio de Rezende;
Pablo Sammuell Furtado Cortez;
Sebastião Olacy de Souza Júnior;
Wilmer Reverte da Costa;
José Neuton Benevides de Lima

Resumo A evolução dos stents farmacológicos representa um marco significativo na cardiologia intervencionista, especialmente no tratamento da doença arterial coronariana. Inicialmente, os stents metálicos simples, foram desenvolvidos para reduzir a oclusão arterial após a angioplastia com balão. Apesar de sua eficácia inicial, apresentavam altas taxas de reestenose por hiperplasia neointimal. Como resposta a essa limitação, surgiram os stents farmacológicos de primeira geração, que consistiam em uma estrutura metálica revestida com fármacos antiproliferativos, como o sirolimus, os quais inibiam a proliferação celular responsável pela reestenose. Embora tenham reduzido significativamente as taxas de reestenose, os stents de primeira geração apresentaram desafios como a trombose tardia do stent, exigindo maior tempo de terapia antiplaquetária. A partir dessas observações, foram desenvolvidos os stents farmacológicos de segunda e terceira gerações, com melhorias tanto nos polímeros utilizados para liberar os medicamentos quanto nos próprios fármacos. Os novos dispositivos passaram a usar polímeros biodegradáveis ou até mesmo estruturas completamente reabsorvíveis, além de drogas mais eficazes e seguras. Essas inovações resultaram em maior biocompatibilidade, menor resposta inflamatória e redução significativa nos eventos adversos relacionados ao implante. Mais recentemente, surgiram tecnologias que visam personalizar a terapia de acordo com o perfil do paciente. Nesse contexto, a nanotecnologia tem se destacado como uma ferramenta promissora para a próxima geração de stents farmacológicos. Por meio dela, é possível desenvolver superfícies com propriedades otimizadas, capazes de controlar de forma precisa a liberação de medicamentos, melhorar a adesão endotelial e reduzir a resposta inflamatória. Estruturas em nanoescala permitem uma interação mais eficaz com as células e tecidos, favorecendo a cicatrização vascular e diminuindo os riscos de trombose e reestenose. Além disso, pesquisas avançam no uso de nanomateriais biodegradáveis e inteligentes, que respondem a estímulos específicos do microambiente vascular. Dessa forma, a nanotecnologia representa um novo paradigma para o design de stents mais seguros, eficientes e personalizados, ampliando as possibilidades terapêuticas e contribuindo para melhores desfechos clínicos na cardiologia intervencionista.

Palavras-chave: Stents farmacológicos. Doença arterial coronariana. Angioplastia coronária. Reestenose. Terapia antiplaquetária.

1. STENTS DE METAL DESCOBERTO

Em 1963, um grupo de cirurgiões realizou um aortograma abdominal de uma artéria ilíaca ocluída e, acidentalmente, a recanalizaram durante o procedimento. Essa descoberta os levou a realizar, em 1964, a primeira angioplastia periférica transluminal percutânea com a ajuda de um cateter. Cientistas e cardiologistas continuaram tentando, e em 1977, a primeira angioplastia coronária transluminal percutânea com balão foi realizada de forma bem-sucedida. O sucesso desses experimentos gerou oportunidade para novas descobertas, que levaram ao desenvolvimento do primeiro stent coronário (autoexpansível), em 1986. Um ano depois, foi desenvolvido o primeiro stent expansível com balão, que se tornou o primeiro produto a obter a aprovação da FDA no mercado de stents coronários¹.

A malha metálica com uma estrutura geométrica específica atua como um andaime na estrutura vascular e abre áreas estreitas, mantendo o fluxo sanguíneo no local especificado. O implante de stent se tornou uma solução de tratamento permanente, sendo mantido na região alvo. O stent foi desenvolvido por Palmaz & Schatz para atingir resultados superiores ao plain

old balloon angioplasty (POBA) – uma opção de tratamento temporária e com resultados de curto prazo – se tornando, com isso, uma solução permanente e de longo prazo.

Em 1994, dois ensaios clínicos, o Benestent² e o STRESS³ foram realizados. Os resultados provaram a superioridade do stent de metal descoberto (BMS) sobre o POBA, pois no POBA o balão é inserido no corpo para comprimir a placa, o que abre o lúmen para o fluxo sanguíneo. Ainda assim, a lesão cresce novamente ou se expande após algum tempo, colocando o corpo na mesma situação antiga, resultando em uma segunda intervenção.

Por outro lado, o stent permanece nos locais alvo e mantém a artéria aberta, proporcionando uma solução melhor e mais duradoura. O estudo Benestent, nesse caso, foi um estudo multicêntrico que ocorreu em 28 centros médicos, incluindo 520 pacientes, e entre eles, 259 receberam stents². Os resultados clínicos não demonstraram diferença significativa na taxa de mortalidade, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. No entanto, a taxa de revascularização diminuiu em 10% no grupo do stent em comparação ao grupo do balão³.

Os resultados do estudo STRESS – com 407 pacientes em 20 centros médicos diferentes – foram publicados em 1995, o que demonstrou resultados semelhantes ao Benestent, sem diferença significativa em eventos cardíacos maiores entre os pacientes que receberam stent e foram submetidos à angioplastia com balão⁴. O acompanhamento de um ano do estudo STRESS I não demonstrou ocorrência de eventos coronários, mas a incidência de revascularização da lesão alvo (TLR) foi de 10% no grupo stent em comparação com 15% no grupo angioplastia com balão⁵.

O estudo STRESS II foi conduzido em 598 pacientes. O acompanhamento de um ano demonstrou que no grupo stent, 78% dos pacientes não tiveram incidência de nenhum evento cardíaco importante em comparação com 67% do grupo angioplastia com balão. A taxa de revascularização da lesão alvo ou do vaso foi de 16% no grupo stent vs. 26% no grupo angioplastia com balão⁶. O estudo STRESS III foi conduzido para observar os efeitos do aumento da pressão na angioplastia com balão em comparação com o stent. Os resultados do acompanhamento de um ano demonstraram que o aumento da pressão não tem efeito nos resultados clínicos.

Embora nos estágios iniciais, o BMS apresentava um desempenho melhor do que qualquer outra estratégia minimamente invasiva. Ainda assim, a longo prazo, por meio de estudos clínicos, foi revelado que ele está associado a altas taxas de reestenose, que são inaceitáveis para tratamentos de DAC. Durante o implante do stent, a lesão vascular é causada durante a limpeza da placa, o que desencadeia a resposta inflamatória e promove o crescimento de fibroblastos, assim como a proliferação de células musculares lisas, resultando em hiperplasia neointimal⁷.

Como o BMS é apenas a estrutura de malha metálica, sem nenhum agente farmacêutico ativo aditivo para atender à causa raiz da reestenose, depois de algum tempo, ele fica ocluído pelo crescimento interno da placa e hiperplasia neointimal. Além disso, os stents de metal puro não contêm nenhum agente anti-inflamatório, o que pode reduzir a resposta inflamatória e resultarem maiores taxas de reestenose⁷.

O BMS é atualmente usado para tratar vasos maiores, onde as taxas de reestenose são menores⁸. Também é ainda utilizado em 20% dos procedimentos de angioplastia coronária⁹. Singh et al¹⁰ conduziram um estudo sobre todos os procedimentos de angioplastia realizados, entre 1999 e 2007, na Cleveland Clinic. Um total de 706 procedimentos foram pré-selecionados, nos quais 362 pacientes foram implantados com stents liberadores de fármacos (DES) e 344 pacientes com BMS. A taxa de morte e TLR foi de 8% e 3% no grupo DES vs. 24% e 8% no grupo BMS¹⁰. Outro estudo foi conduzido para demonstrar os efeitos do DES na hiperplasia neointimal em comparação com o BMS. Os resultados demonstraram que o volume da hiperplasia foi de 5,4 mm³ no DES, em comparação com 35,9 mm³ no BMS¹¹. Vários outros ensaios clínicos provaram taxas reduzidas de reestenose e hiperplasia neointimal no DES em comparação com o BMS¹².

2. STENTS LIBERADORES DE FÁRMACOS DE PRIMEIRA E SEGUNDA GERAÇÃO

O CypherTM foi o primeiro DES a receber a marca CE, em 2002, e a aprovação da FDA em 2003. Ele era feito de uma plataforma de aço inoxidável (espessura do suporte de 132 µm), revestida com polietileno-co-acetato de vinila/poli n-butil metacrilato como um polímero para eluição de sirolimus. O CypherTM demonstrou superioridade em relação ao BMS ao reduzir reestenose intra-stent (ISR) e revascularização da lesão alvo (TLR) em lesões de novo nos dois ensaios randomizados, RAVEL e SIRIUS. No RAVEL, os eventos adversos cardiovasculares

maiores (MACE) em 1 ano diminuíram de 28,8% para 5,8%, e no SIRIUS o MACE em 270 dias diminuiu de 18,9% para 7,1%, em grande parte devido a uma redução no TLR^{13,14}.

Obtendo a marca CE, em 2003, e aprovado pela FDA, em 2004, o TaxusTM era feito de aço inoxidável (espessura do suporte de 140 µm), mas o polímero poliestireno-bloco-isobutileno-bloco-estireno eluiu paclitaxel, um medicamento antineoplásico citostático. Ele também demonstrou sua superioridade em 9 meses contra BMS para lesão de novo, no estudo TAXUS I, em relação a ISR (redução de 39,6% para 15,4%) e TLR (redução de 19% para 9,9%)¹⁵. Quando os dois DESs de primeira geração foram comparados entre si, nenhuma diferença estatística foi encontrada em 8 meses na taxa de MACE ou reestenose para lesão de novo no estudo REALITY, embora a perda tardia intra-stent tenha sido mais importante para os stents TaxusTM¹⁶.

Para lesões ISR, o CypherTM pareceu ter melhores resultados em relação à reestenose e TLR em 1 ano, na análise secundária do estudo ISAR DESIRE¹⁷. Além de problemas de entregabilidade e visibilidade angiográfica, dados de longo prazo começaram a alertar sobre uma alta taxa de ST tardio e muito tardio^{18,19}. Posteriormente, resultados mostraram um aumento na morte total e IM de onda Q no DES, em comparação com o BMS, além de associações à inflamação crônica, endotelização strut-re tardia e cura arterial, resultando no desenvolvimento da segunda geração de DES²⁰.

A segunda geração de DES foi resultado de um trabalho de refinamento de vários componentes. Primeiro, como as plataformas DES precisavam de mais capacidade de entrega, flexibilidade e resistência à fratura, o aço inoxidável foi abandonado em favor de ligas de cobalto-cromo e platina-cromo. Essas ligas metálicas podem produzir suportes mais finos (80–90 µm), em comparação com os suportes grossos de aço inoxidável (120–130 µm). Essa espessura reduzida foi apoiada pelo estudo ISAR-STEREO²¹, que encontrou uma redução significativa em um ano de reestenose angiográfica e de eventos clínicos induzidos por reestenose entre pacientes tratados com BMS de suportes finos (50 µ) ou de suportes grossos (100 µm).

Esses melhores resultados clínicos, também demonstrados no estudo ISAR-STEREO2²², podem ser explicados por uma superfície de contato reduzida das células do corpo com o vaso, o que atenua a lesão vascular responsável pela inflamação e trombose, permitindo uma reendotelização mais rápida e diminuição da proliferação neointimal²³. Dados de uma meta-análise confirmaram a associação entre a espessura do suporte e a ocorrência de ST e IM²⁴.

Em segundo lugar, alguns stents usaram derivados do sirolimus empregado anteriormente. Everolimus e zotarolimus são agentes semissintéticos que têm o mesmo mecanismo de ação do sirolimus, mas com propriedades lipofílicas aprimoradas, o que pode resultar em melhor biodisponibilidade^{25,26}. Por fim, devido ao ST tardio que ocorre com a primeira geração de DES, novos polímeros mais biocompatíveis foram desenvolvidos, permitindo uma eluição mais rápida do fármaco e fornecendo melhor cobertura endotelial^{27,28}.

O primeiro DES de segunda geração no mercado em 2004 foi o EndeavorTM, com hastes mais finas (91 µm) de liga de cobalto-cromo eluindo zotarolimus. Ele demonstrou melhores resultados clínicos em 5 anos em comparação com o stent eluidor de sirolimus (SES) CypherTM com MACE reduzido, impulsionado por menos morte cardíaca/infarto do miocárdio (IM) no estudo ENDEAVOR III²⁹. Em 2007, a Medtronic trocou seu polímero pelo polímero dedicado projetado pela empresa BiolynxTM e o renomeou como ResoluteTM. Disponível em 2008, o XienceTM V era feito de uma liga de cobalto-cromo com hastes finas (81 µm) eluindo everolimus de um polímero de dupla camada. Ele demonstrou melhores resultados clínicos em 5 anos em comparação com o stent eluidor de paclitaxel (PES) TaxusTM, com redução de morte cardíaca e MACE induzido por isquemia³⁰. O Promus ElementTM, lançado em 2012, tem uma plataforma de liga de platina-cromo com hastes finas (81 µm) e um polímero durável (DP) eluindo everolimus semelhante ao XienceTM. O estudo PLATINUM demonstrou sua não inferioridade em comparação ao XienceTM para TLF em 5 anos³¹.

Todos os dados acumulados sobre DES de segunda geração sugeriram que essas novas plataformas poderiam ser usadas com uma duração mais curta de terapia antiplaquetária dupla (DAPT), de 3 a 6 meses, no cenário de ICP eletiva em comparação aos 12 meses recomendados com DES de primeira geração, para evitar complicações hemorrágicas sem a despesa de aumento do risco isquêmico³².

3. STENTS LIBERADORES DE FÁRMACOS DE TERCEIRA GERAÇÃO

Embora os resultados de eficácia e segurança a longo prazo tenham sido melhores do que os dos BMSs e DESs de primeira geração, as preocupações sobre ST tardio e muito tardio persistiram, devido à reação de hipersensibilidade, inflamação residual e cicatrização tardia, em

estágios posteriores associados aos DESs com polímeros permanentes. Com base nisso, os fabricantes desenvolveram uma nova geração de DES com polímeros biodegradáveis (BP) ou stents revestidos com fármacos sem polímero (DCS). Eles também continuaram a melhorar a entregabilidade e a conformabilidade para obter maior sucesso processual em lesões complexas (calcificações, bifurcações, tronco esquerdo). Por isso, a última geração de DESs difere não apenas pelo fármaco eluído, mas também pela presença/ausência de polímero, o tipo de polímero (permanente/degradável), a liga metálica, o design e o número de conectores e a espessura do suporte³³.

3.1. DESs de polímero duráveis

3.1.1. Xience Skypoint™

O Xience Skypoint™ é uma liga de cobalto-cromo, com uma espessura de suporte de 81 µm (para todos os tamanhos), coberta com uma matriz de polímero durável e não erodível baseada em poli(n-butil metacrilato) e um copolímero de fluoreto de vinilideno e hexafluoropropileno). A matriz elui everolimus a uma concentração de 100 µg/cm², liberado gradualmente (80% em 30 dias e 100% em 120 dias). A liga do stent é construída na plataforma Multi-Link™, com três links por anel e melhor resistência longitudinal, o que evita compressão ou deformação. Existem dois marcadores médios radiopacos no balão em cada extremidade. Foi avaliado, pela primeira vez no SPIRIT II, um estudo randomizado simples-cego, que comparou o stent liberador de everolimus (EES) Xience V™ com o Taxus™ PES em 300 pacientes. A perda tardia foi menor no Xience™ EES em relação ao Taxus™ PES. A incidência de MACE foi baixa e comparável entre ambos os braços de tratamento³⁴.

Os resultados do acompanhamento clínico de cinco anos encontraram menor mortalidade cardíaca e MACE induzido por isquemia no grupo Xience™ EES. Além disso, o ST foi menor no grupo Xience™ EES. Nenhum evento ST definitivo foi observado após dois anos no braço Xience™ EES³⁴. O estudo SORT OUT IV comparou o Cypher™ (Cordis) SES ao Xience V™ e ao Promus Element™ EES 2774 em pacientes. Aos 9 meses, o desfecho primário composto (morte cardíaca, IM, ST definitivo, revascularização do vaso alvo) ocorreu em 4,9% no grupo Xience™/Promus™ EES e 5,2% no grupo Cypher™ SES, estabelecendo a não inferioridade do EES. Os resultados foram mantidos aos 18 meses³⁵.

O estudo BIOFLOW IV randomizou 575 pacientes para receber Xience Prime™ EES ou Orsiro® SES. Aos 12 meses, o desfecho primário TVF (morte cardíaca, IM com onda Q ou sem onda Q do vaso alvo, CABG ou revascularização do vaso alvo clinicamente orientada) ocorreu em 5,5% do grupo Xience™ EES e 6,6% do grupo Orsiro® SES³⁶.

O programa XIENCE SHORT DAPT, por sua vez, consistiu em três estudos prospectivos de braço único, explorando duas durações diferentes de DAPT (1 mês ou 3 meses) em pacientes submetidos a ICP com Xience™ EES. O objetivo foi avaliar a segurança de uma curta duração de DAPT (3 meses no XIENCE 90 e 1 mês no XIENCE 28) em 3652 pacientes de alto risco de sangramento submetidos a ICP com Xience™ EES, com a exclusão de lesões coronárias principais esquerdas, lesões reestenóticas de um segmento previamente stentizado, oclusão total crônica ou lesões tratadas com stents sobrepostos³⁷.

O desfecho primário de mortalidade por todas as causas ou IM foi semelhante entre os dois grupos. O principal desfecho secundário do sangramento do tipo 2-5 do Bleeding Academic Research Consortium foi menor com DAPT de 1 mês em comparação com DAPT de 3 meses. No entanto, sangramentos maiores (BARC 3-5) não diferiram em 12 meses, mas foram menores com DAPT de 1 mês em 90 dias. Esses resultados apoiam a segurança de um DAPT curto em pacientes com alto risco de sangramento tratados com Xience™ EES³⁷.

3.1.2 Resolute Onyx™

O Resolute Onyx™ é um stent de liga de cobalto-cromo de suporte fino (81 µm), com um núcleo de platina-irídio para maior radiopacidade, estabilidade longitudinal do stent e alta resistência radial. É um stent eluidor de zotarolimus (ZES), que é um agente antiproliferativo derivado de sirolimus com propriedades mais lipofílicas, permitindo melhor e mais rápida penetração na parede arterial. O Resolute Onyx™ é baseado na geração anterior do Endeavor Resolute™ ZES, mas com um novo polímero BioLinx™ que facilita a liberação do medicamento (85% durante os primeiros 60 dias) e uma plataforma redesenhada (fio único formado sinusoidal com fusão a laser local)³⁸.

Os suportes são circunferencialmente cobertos por um revestimento de 5,6 µm de espessura. Ele é uma evolução do Resolute Integrity™ com suportes mais finos (90 µm para o

Integrity), melhor radiopacidade da plataforma e marcadores combinados com um sistema de entrega de cateter refinado. Foi avaliado pela primeira vez no DUTCH PEER, um estudo randomizado simples-cego que avaliou a não inferioridade do Resolute Integrity™ ZES em relação ao Promus Element™ EES, em uma população de todos os participantes de 1810 pacientes e 2371 lesões. Aos 12 meses, não houve diferença entre os grupos Resolute™ ZES e Promus™ EES para TLF. O ST definitivo permaneceu raro sem nenhuma diferença³⁸.

Estudo randomizado de não inferioridade, cego para o paciente, o estudo TWENTE avaliou o desempenho do Resolute Integrity™ ZES contra o Xience™ EES em 1391 pacientes não selecionados, com exceção do infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI), com uma proporção significativa de lesões complexas. Aos 12 meses, não houve diferença entre os grupos Resolute™ ZES e Xience™ EES para TVF (composto de morte cardíaca, IM relacionado ao vaso-alvo ou revascularização do vaso-alvo clinicamente conduzida). ST provável ou definitivo foi pouco frequente em ambos os grupos³⁹.

Avaliar o Resolute Integrity™ ZES em comparação com o stent eluidor de Biolimus A9 (BES) com BP, o estudo SORTOUT VI – um estudo aberto, randomizado e de não inferioridade – analisou 2999 pacientes com DAC estável ou síndrome coronária aguda (SCA). Aos 12 meses, o desfecho primário (composto de morte cardíaca, IM não atribuível à revascularização não alvo e TLR) ocorreu em 5,3% no grupo Resolute™ ZES e 5,0% no grupo Biomatrix BES, atendendo aos critérios pré-especificados de não inferioridade⁴⁰.

Para superar a dificuldade de avaliar eventos cardiovasculares de baixa frequência e longo prazo de forma confiável, o GLOBAL RESOLUTE Trial Program reuniu os resultados de 10 ensaios clínicos prospectivos em todo o mundo, avaliando o Resolute™ ZES com definição e adjudicação de eventos adversos idênticas. A incidência cumulativa em 5 anos foi de 13,4% para TLF, 5% para morte cardíaca, 4,4% para IM do vaso-alvo e 6,3% para revascularização do vaso-alvo. A incidência de ST provável ou definitiva em 5 anos foi de 1,2%, compreendendo 0,5% de ST precoce (<30 dias). Esses resultados confirmaram a baixa taxa de eventos cardíacos após o tratamento com Resolute™ ZES⁴¹.

O RESOLUTE ONYX CORE – um estudo aberto de não inferioridade comparando o Resolute Onyx™ ZES com o Resolute Integrity™ ZES – usou a coorte histórica do estudo RESOLUTE-US, pareada com um escore de propensão como um braço de controle em 75 pacientes. Aos 8 meses, a perda tardia do lúmen intra-stent foi de $0,24 \pm 0,39$ para o grupo Resolute Onyx™ ZES e $0,36 \pm 0,52$ para o grupo Resolute Integrity™ ZES, atendendo a não inferioridade e aos critérios pré-especificados para superioridade. Os desfechos secundários avaliaram os resultados clínicos em 8 meses, com 6,7% de TLF e 4% de TLR clinicamente direcionado no grupo Resolute Onyx™ ZES em comparação com 11,2% e 8,2%, respectivamente, no grupo Resolute Integrity™ ZES. Esses resultados podem ser explicados pelos suportes mais finos e design modificado com um formato de prensagem, que afeta a endotelização, hiperplasia neointimal e estresse de cisalhamento endotelial⁴².

O estudo ONYX ONE investigou uma estratégia de DAPT curto (1 mês) em uma população de alto risco de sangramento, randomizada para ser tratada com DP Resolute Onyx™ ZES ou o Biofreedom™ BES sem polímero. Os pacientes tinham indicação clínica para ICP e eram considerados de alto risco de sangramento. Eles foram randomizados para receber 1 mês de profilaxia de trombose (DAPT ou antiplaquetário único mais um agente anticoagulante oral). Mais de 50% foram tratados para uma SCA. Em 1 ano, o desfecho primário composto de morte cardíaca, IM ou ST ocorreu em 17,1% do grupo Resolute™ ZES e 16,9% do grupo Biofreedom™ BES atendendo à não inferioridade. O desfecho secundário TLF ocorreu em 17,6% do grupo Resolute™ ZES e 17,4% do grupo Biofreedom™⁴³.

O BIORESORT, por sua vez, foi um estudo randomizado, avaliador-paciente cego, de três braços, que analisou a segurança e eficácia do DP Resolute™ ZES contra o BP Orsiro® SES e Synergy™ EES, em uma população de 3514 pacientes. 70% tinham SCA, entre os quais 30% tinham STEMI. Em 1 ano, o desfecho composto primário TVF (morte cardíaca, IM relacionado ao vaso e revascularização do vaso alvo clinicamente orientada) foi atendido por 5% do grupo Synergy™ EES, 5% do grupo Orsiro® SES e 5% do grupo Resolute™ ZES. O Resolute™ ZES atendeu aos critérios pré-especificados de não inferioridade contra Orsiro® SES e Synergy™ EES. A taxa de 1 ano de ST definitiva ou provável foi semelhante entre os grupos de tratamento. Importante notar que os benefícios potenciais dos stents BP sobre os stents DP podem ser percebidos somente após um ano⁴⁴.

3.2. DESs de polímero biodegradáveis

3.2.1. Synergy™ XD

Plataforma de liga metálica de platina-cromo de haste fina (74–81 µm), o Synergy™ elui everolimus (100 µg/cm²) de um revestimento ultrafino (4 µm) de polímero poli (D, L-lactídeo-coglicolídeo) bioabsorvível, aplicado somente à superfície abluminal. O everolimus é eluído em 3 meses e a absorção do polímero se completa em 4 meses, o que pode facilitar a endotelização do stent e permitir uma duração mais curta do DAPT. Sua última iteração é o Synergy™ XD, que difere do Synergy™ apenas nas características do cateter. Também foi criado o Synergy™ Megatron para vasos grandes – principalmente tronco principal esquerdo –, com hastas marginalmente mais espessas (89 µm), projetado com um número maior de picos e conectores, o que permite que ele se expanda até 6,0 mm sem perder sua resistência radial⁴⁵.

Foi avaliado pela primeira vez no estudo randomizado EVOLVE, que comparou os stents Synergy™ com duas doses de everolimus contra o Promus Element™ DP EES em 291 pacientes. Uma fórmula tinha uma dosagem de everolimus semelhante ao Promus™, enquanto a outra tinha metade da dose. Não houve diferença em termos de TLF, um composto de morte cardíaca, IM relacionado ao vaso alvo ou revascularização induzida por isquemia, entre o Synergy™ EES (Synergy e Synergy meia dose) contra o grupo Promus™ EES em 30 dias e 6 meses⁴⁵. Passados 5 anos, os resultados do EVOLVE não identificaram diferenças significativas nas taxas de TLF ou componentes individuais entre os grupos. Houve uma tendência para menor TLR no grupo Synergy™ EES contra o Promus Element™, e nenhum ST (definitivo ou provável) ocorreu no grupo avaliado³¹.

O ensaio EVOLVE II, por sua vez, avaliou a eficácia clínica e a segurança do Synergy™ EES para aprovação regulatória em uma ampla população contra o Promus Element™ EES em 1684 pacientes. Pacientes com fluxo TIMI 0, lesão da artéria coronária principal esquerda, oclusão total crônica e STEMI recente foram excluídos do ensaio. Aos 12 meses, o Synergy™ EES não foi inferior ao Promus Element™ EES em relação ao desfecho primário de TLF. Também não houve diferença para ST aos 12 meses⁴⁶.

Após 4 anos, os resultados do EVOLVE II apoiaram a segurança e eficácia a longo prazo do Synergy™ EES, que se manteve equiparado ao Promus Element™ EES em relação ao TLF, com uma baixa taxa de ST⁴⁷. Além disso, o estudo EVOLVE SHORT DAPT avaliou uma curta duração de DAPT (3 meses de aspirina + P2Y12) em pacientes tratados com Synergy™ EES contra uma coorte histórica de DAPT de 12 meses ajustada por propensão derivada de 3 estudos, incluindo vários stents liberadores de limus⁴⁸.

Os pacientes inscritos deveriam atender a pelo menos um critério para alto risco de sangramento. Pacientes com IM recente, ISR, oclusão total crônica e lesão do tronco principal esquerdo foram excluídos. A análise do período que varia de 3 a 15 meses pós-ICP em relação à incidência de morte/IM entre os dois grupos demonstrou sua não inferioridade. O DAPT de 3 meses também não foi inferior em relação ao ST. A taxa de eventos hemorrágicos não foi diferente entre os grupos, devido à metodologia analítica usando análise do pior cenário no grupo de controle quando o momento da ocorrência de um evento hemorrágico não era conhecido, o que poderia ter induzido um viés contra o grupo de teste⁴⁸.

No registro sueco Nationwide SCAAR, que descreveu os resultados clínicos do Synergy™ EES contra outros DES de nova geração, em uma grande população não selecionada da vida real pareada com uma pontuação de propensão, a incidência cumulativa de ISR, ST, morte e IM não foi diferente entre o Synergy™ EES e os outros grupos de DES. Esses resultados apoiam a segurança e eficácia do Synergy™ EES em uma população da vida real⁴⁹.

3.2.2 Orsiro® Mission

O stent Orsiro® corresponde a uma plataforma de stent de cobalto-cromo, projetada em uma estrutura de dupla hélice. A liga metálica permite suportes ultrafinos (60 a 80 µm), que fornecem maior flexibilidade para melhor entrega do stent. Ele tem um revestimento híbrido com componentes ativos e passivos para melhorar a biocompatibilidade. A camada externa contém um revestimento ativo BIOlute® feito de poli-L-lactídeo biodegradável, que se degrada lentamente ao longo de 12 a 15 meses e libera sirolimus em uma dose de 1,4 µg/mm² ao longo de um período de 3 meses. O Orsiro® Mission é uma evolução do stent Orsiro®, incorporando apenas leves modificações no cateter. O revestimento ativo BIOlute® tem uma espessura abluminal de 7,5 µm e uma espessura luminal de 3,5 µm. Essa distribuição circunferencial assimétrica garante a aderência do polímero à plataforma do stent em regiões de maior estresse durante a expansão do stent. A camada interna contém revestimento passivo proBIO®, feito de

80 nm de carboneto de silício, que elimina a interação entre a liga metálica e o tecido circundante, o que pode reduzir a trombogenicidade e promover a endotelização⁵⁰.

Ele foi avaliado, pela primeira vez, no estudo BIOSCIENCE, que randomizou 3139 pacientes entre Orsiro[®] SES ou Xience[™] EES. Aos 12 meses, o Orsiro[®] SES não foi inferior ao Xience[™] EES em relação ao desfecho primário de TLF (morte cardíaca, IM do vaso-alvo e TLR clinicamente indicado). Não houve diferença na taxa de ST definitiva ou provável entre os dois grupos. Na análise de subgrupos de pacientes com STEMI, o Orsiro[®] SES foi associado a uma menor incidência de TLF (3,3% vs. 8,7%)⁵¹.

Estudo randomizado de superioridade, o BIOFLOW V comparou o Orsiro[®] SES ao Xience[™] EES, em 1334 pacientes. Aos 12 meses, a taxa do desfecho primário de TLF ocorreu mais no grupo Xience[™] EES do que no grupo Orsiro[®] SES, um resultado impulsionado, principalmente, por uma maior taxa de IM do vaso-alvo. A taxa de ST definitiva ou provável foi baixa em ambos os grupos. No entanto, os resultados de 5 anos do estudo encontraram taxas semelhantes de TLF entre os dois grupos, embora uma menor incidência de IM do vaso-alvo e ST tardio/muito tardio tenha sido observada em pacientes tratados com Orsiro[®] SES⁵².

O estudo BIOSTEMI, por sua vez, randomizou pacientes com STEMI submetidos a ICP primária para receber Orsiro[®] SES ou Xience[™] EES. Aos 12 meses, o desfecho primário de TLF ocorreu em 4% dos pacientes tratados com Orsiro[®] SES e 6% dos pacientes tratados com Xience[™] EES. O critério pré-especificado para superioridade do Orsiro[®] SES em comparação ao Xience[™] EES foi atendido, sendo a diferença entre ambos motivada por menos TLRs estimulados por isquemia⁵³. Após 2 anos do estudo BIOSTEMI, foram encontrados resultados consistentes, com uma superioridade persistente do Orsiro[®] SES em comparação ao Xience[™] EES em relação ao TLF. Não houve diferenças significativas nas taxas de morte cardíaca, reinfarto do miocárdio do vaso-alvo ou ST definido⁵⁴.

Visando comparar o Orsiro[®] SES ao Resolute Onyx[™] ZES, o estudo BIONYX avaliou em 2488 pacientes elegíveis para ICP, descobrindo que o desfecho composto primário de TVF (morte cardíaca, IM relacionado ao vaso-alvo ou revascularização do vaso-alvo clinicamente indicada) foi registrado em 4,5% do grupo Resolute Onyx[™] ZES e 4,7% do grupo Orsiro[®] SES. Esse resultado estabeleceu a não inferioridade entre os dois stents. ST definitiva ou provável ocorreu em 0,1% dos pacientes tratados com Resolute Onyx[™] ZES e em 0,7% dos pacientes tratados com Orsiro[®] SES⁵⁵.

3.2.3 Biomatrix Alpha

A família de stents Biomatrix são BESs. As primeiras iterações (Biomatrix, Biomatrix Flex, Biomatrix Neoflex) foram desenvolvidas em uma plataforma de aço inoxidável (espessura do suporte de 120 µm), evoluindo com o Biomatrix Alpha para a plataforma de suporte fino (83 µm), feita de cobalto-cromo e mantendo os outros elementos de design. O Biolimus é um análogo semissintético do sirolimus, com um perfil altamente lipofílico para melhor absorção associado a um metabolismo mais lento de sua estrutura. O biolimus é aplicado na superfície abluminal, em uma concentração de 15,6 µg/mm² e em um polímero biodegradável de ácido polilático (absorvido ao longo de 6 a 9 meses)⁵⁶.

O Biomatrix BES foi avaliado pela primeira vez no estudo LEADERS contra o Cypher[™] SES em 1707 pacientes no cenário de SCA crônica ou SCA. Aos 9 meses, o desfecho primário (morte cardíaca, IM ou revascularização do vaso alvo clinicamente induzida) ocorreu em 9% dos pacientes tratados com Biomatrix BES e 11% com Cypher[™] SES, estabelecendo não inferioridade. O Biomatrix BES também não foi inferior para estenose de diâmetro percentual intra-stent e ST⁵⁶.

Os resultados de 5 anos encontraram uma não inferioridade persistente entre os grupos, exceto para os subgrupos de pacientes com STEMI e não diabéticos, onde os pacientes tratados com Biomatrix BES tiveram melhores resultados do que aqueles tratados com Cypher[™] SES. ST definitivo muito tardio (ocorrendo após 1 ano) também foi mais frequente no grupo Cypher[™] SES do que no grupo Biomatrix BES, com uma incidência geral de 4,2% vs. 2,6%, respectivamente⁵⁷.

O estudo SORTOUT VIII avaliou o Biomatrix Neoflex BES contra o Synergy[™] EES em 1369 pacientes. Aos 12 meses, 4% dos indivíduos tratados com Synergy[™] EES e 4,4% com Biomatrix BES atingiram o desfecho composto primário de morte cardíaca, IM não claramente atribuído a lesão não alvo ou TLR clinicamente motivado, que atendeu aos critérios de não inferioridade. Porém, o ST não diferiu entre os dois grupos, mas a falha na entrega do dispositivo foi maior com o Biomatrix BES em comparação com o Synergy[™] EES⁵⁸. Ao comparar o Biomatrix Flex BES contra o Orsiro[®] SES, em 2341 pacientes, o estudo BIODEGRADE identificou, após

18 meses, um desfecho primário de TVF (morte cardíaca, IM relacionado ao vaso alvo ou TLR induzida por isquemia) em 2,9% no grupo Biomatrix BES vs. 2,1% no grupo Orsiro® SES. Apenas 0,2% dos pacientes apresentaram ST definitivo tardio⁵⁹.

Devido à maior taxa de falha na entrega do stent com a plataforma espessa de aço inoxidável, o Biomatrix evoluiu para o Biomatrix Alpha, uma plataforma mais fina de cobalto-cromo (83 µm). Esta nova plataforma foi avaliada no BIOMATRIX ALPHA REGISTRY, um registro de vigilância pós-comercialização com 400 pacientes, para avaliar o Biomatrix Alpha em relação às suas iterações anteriores. Um escore de propensão com a coorte histórica LEADERS foi usado para comparação, descobrindo que a incidência de MACE (morte cardíaca, IM e TLR clinicamente indicado) em 9 meses foi semelhante⁶⁰.

3.2.4 Ultimaster Nagomi™

O Ultimaster Nagomi™ é um stent de células abertas feito de cobalto-cromo, com uma espessura de suporte de 80 µm. Ele incorpora um polímero biodegradável feito de poli (D,L-lactídeo-co-caprolactona), que libera gradualmente sirolimus (3,9 µg/mm de comprimento do stent) em 3 a 4 meses, sendo reabsorvido simultaneamente. O revestimento abluminal permite uma distribuição de gradiente para liberar uniformemente o medicamento, visando uma inibição eficaz da hiperplasia neointimal. Foi avaliado pela primeira vez no estudo CENTURY II, um estudo randomizado, controlado e de não inferioridade, comparando o Ultimaster™ SES ao Xience™ EES em 1101 pacientes. Desfecho composto primário, ausência de morte cardíaca, IM não claramente atribuível a um vaso não alvo e TLR clinicamente conduzido em 5 anos, foi de 90% no grupo Ultimaster™ SES e 91,1% no grupo Xience™ EES. A taxa de ST muito tardia entre 1 e 5 anos foi mais baixa em 0,2% em ambos os braços do estudo⁶¹.

O desempenho do Ultimaster™ SES foi avaliado no registro E-ULTIMASTER, em uma população de todos participantes. O objetivo era verificar o TLF (morte cardíaca, IM do vaso alvo, TLR clinicamente conduzido) em 1 ano. Um total de 37.198 pacientes foram inscritos e, no acompanhamento de 1 ano, a ocorrência de TLF foi de 3,2%⁶². O estudo MASTER DAPT, por vez, analisou um DAPT de 1 mês contra um curso mais longo – 6 meses ou 3 meses para aqueles que receberam anticoagulação oral – de DAPT em 4579 pacientes, com alto risco de sangramento tratados com o Ultimaster™ (primeira iteração ou sua evolução, o Ultimaster Tansei™) SES. Três resultados primários foram relatados: eventos clínicos adversos líquidos (morte por qualquer causa, IM, AVC ou sangramento grave), MACE (morte por qualquer causa, IM ou AVC) e sangramento grave ou clinicamente relevante não grave⁶³.

Em 335 dias, eventos clínicos adversos líquidos ocorreram em 7,5% do grupo de terapia abreviada e 7,7% do grupo de terapia padrão. MACE ocorreu em 6,1% do grupo de terapia abreviada e 5,9% do grupo de terapia padrão. Porém, sangramentos maiores ou clinicamente relevantes foram menos frequentes com DAPT curto. Esses resultados estabeleceram a segurança do DAPT de 1 mês após a colocação de stent coronário com Ultimaster™ DES, em pacientes com alto risco de sangramento sem reduzir sua eficácia⁶³.

3.3 Stents revestidos com fármacos sem polímeros

3.3.1 Coroflex® Isar Neo

O Coroflex® Isar Neo é um SES sem polímero, projetado com um design de suporte ultrafino (55 a 65 µm), feito de cobalto-cromo. Comparado à sua última iteração (Coroflex® Isar), o Coroflex® Isar Neo era marginalmente mais espesso (+5 µm) e tinha um revestimento hidrofílico distal. A composição exclusiva do stent inclui um revestimento de matriz de sirolimus na superfície abluminal, com uma concentração de 1,2 µg/mm². Este medicamento antiproliferativo à base de sirolimus é combinado com probucol, um excipiente que controla a liberação de sirolimus ao longo do tempo – 100% liberado ao longo de 90 dias após a implantação –, proporcionando administração eficaz do medicamento sem polímero⁶⁴.

O estudo ISAR-TEST 5 é um estudo randomizado, controlado e de não inferioridade, que avaliou o Isar SES – que compartilha as mesmas características do Coroflex® Isar SES, exceto por sua plataforma de aço inoxidável – contra o Endeavor ZES em 3002 pacientes. Em um ano, o desfecho primário composto (morte cardíaca, IM relacionado ao vaso alvo e TLR) ocorreu em 13,1% do grupo Isar SES e 13,5% do grupo Endeavor ZES. O acompanhamento angiográfico em 6 a 8 meses mostrou taxas de reestenose angiográfica semelhantes e as taxas de ST prováveis/definitivas não foram diferentes entre os grupos⁶⁴.

Os resultados de 10 anos do ISAR-TEST 5 registraram resultados persistentes sem diferença em relação ao desfecho primário. O ST provável/definitivo permaneceu baixo e não

diferente⁶⁵. No registro ISAR 2000 – um projeto observacional multicêntrico, internacional, de braço único e em larga escala – foram avaliados 2.877 pacientes tratados com Coroflex® Isar SES, dos quais 1.084 tinham SCA. Em um período de 9 meses, a taxa geral de TLR foi de 2,3% para toda a população de pacientes. Não houve diferença significativa nas taxas de TLR entre pacientes com SCA e aqueles com DAC estável. Esses achados sugerem que o Coroflex® SES demonstrou segurança e eficácia na prática clínica de rotina, com baixas taxas de TLR e MACE em uma população de pacientes não selecionada⁶⁶.

3.3.2 Biofreedom Ultra™

O Biofreedom Ultra™ é um DCS sem polímero, feito de hastes finas de cobalto-cromo (84–88 µm), com uma superfície abluminal microestruturada, que fornece biolimus A9. A transferência do agente antiproliferativo é concluída em 28 dias. É uma evolução do Biofreedom™ (primeira iteração), feito de aço inoxidável com hastes mais espessas (112–120 µm). Foi desenvolvido inicialmente para responder a pacientes com alto risco de sangramento, que se beneficiariam de DAPT curto permitido pela ausência de polímero capaz de facilitar a rápida reendotelização e melhorar o processo de cicatrização⁶⁷.

Foi avaliado pela primeira vez no LEADERS FREE, um estudo randomizado duplo-cego que comparou o Biofreedom™ BES e o Gazelle BMS em 2432 pacientes, com alto risco de sangramento com um DAPT de 1 mês. Em 390 dias, o desfecho primário (composto de morte cardíaca, IM ou ST) ocorreu em 9,4% no grupo Biofreedom™ BES e 12,9% no grupo Gazelle BMS. TLRs clinicamente conduzidos foram mais frequentes no grupo BMS⁶⁷. Posteriormente, foi comparado no estudo SORTOUT IX ao Orsiro® SES, em 3151 pacientes com uma alta taxa de SCA (52%) e lesões complexas (60%). Em 1 ano, o desfecho primário composto de MACE (morte cardíaca, IM relacionado ao vaso-alvo e TLR) ocorreu em 5% do grupo Biofreedom™ BES e 3,7% do grupo Orsiro® SES. A não inferioridade do Biofreedom™ BES, no entanto, não pode ser demonstrada. Houve uma tendência a uma maior incidência de TLR com o Biofreedom™ BES em comparação com o Orsiro® SES⁶⁸.

No ensaio BIOFREEDOM-QCA, a eficácia do Biofreedom Ultra™ BES foi comparada à sua iteração anterior, o Biofreedom™ BES, em 200 pacientes randomizados com alto risco de sangramento, tratados com DAPT1 por 1 mês. Aos 9 meses, o Biofreedom Ultra™ BES não foi inferior ao seu antecessor para perda tardia de lúmen e o TLF foi semelhante entre os grupos⁶⁹.

4. ANDAIMES VASCULARES BIOABSORVÍVEIS

Os andaimes vasculares bioabsorvíveis (BVSs) deveriam representar a quarta revolução na cardiologia intervencionista. O conceito de seu desenvolvimento, que começou há duas décadas, baseia-se na ideia de que os andaimes de stent são temporariamente necessários ao vaso, durante os primeiros 6 meses após sua implantação, para evitar o recuo agudo e manter a integridade do vaso. Após esse período, a remodelação negativa e a formação neointimal fornecem uma estrutura suficiente para a artéria. Além disso, a degradação dos andaimes de stent pode permitir a restauração das funções vasomotoras e endoteliais, reduzindo a neoaterosclerose e facilitando a remodelação positiva. A ausência de metal de longo prazo reduz o risco de trombose do stent e deixa opções adicionais para revascularização posterior, cirurgicamente ou percutaneamente⁷⁰⁻⁷².

Várias empresas desenvolveram um programa BVS, sendo os dois principais: o Absorb, feito de poli-L-lactídeo (espessura de 156 µm), eluindo everolimus com um tempo de reabsorção de 36 a 48 meses; e o Magmaris, feito de magnésio (espessura de 120 µm), eluindo primeiro paclitaxel e depois sirolimus para sua segunda iteração, com um tempo de reabsorção de 6 a 12 meses⁷³⁻⁷⁵. Embora o conceito de BVS fosse uma ideia interessante, que despertou entusiasmo global na comunidade científica, seu desenvolvimento encontrou uma série de preocupações. Sua retirada do mercado ocorreu após os resultados decepcionantes do estudo ABSORB III, que demonstrou maior TLF em comparação com a última geração de DES, gerado por um risco aumentado de IM relacionado ao alvo e maiores taxas de ST^{76,77}.

Várias explicações para entender esses resultados foram exploradas: a importância da preparação da lesão/dimensionamento do vaso/desempenho pós-dilatação (técnica PSP); seleção da lesão com tamanho de vaso de referência $\geq 2,50$ mm; espessura do suporte; e composição da base do stent – foi constatado que o poli-L-lactídeo desencadeia trombogenicidade, adesão de células inflamatórias e endotelização tardia em modelos suínos. Apesar dessas desvantagens, as empresas ainda executam programas de desenvolvimento de BVS, com o refinamento dos dispositivos⁷⁸.

5. O FUTURO DOS STENTS LIBERADORES DE FÁRMACOS

A nanotecnologia é uma inovação que pode melhorar o desempenho de futuros DES. O design de uma superfície de stent pode promover a reendotelização e inibir a reestenose sem comprometer a hemocompatibilidade. Essa engenharia pode ser obtida modificando química e topograficamente a nanosuperfície do stent ou depositando uma película fina com várias propriedades. A texturização da superfície em nanoescala é conhecida por regular a aderência e proliferação de células vasculares, alterando a resposta biológica. Várias nanoarquiteturas são estudadas, como nanotubos, nanofolhas ou nanoporos. Titânio ou ligas de titânio parecem ser bem adequados para receber modificações em nanoescala. O nanorevestimento da superfície do stent, com uma película biocompatível, pode atuar como uma barreira entre o metal, o tecido e o sangue circundantes, melhorando a resposta das células vasculares⁷⁹.

Esses revestimentos são feitos de polímeros, materiais biocompatíveis ou inorgânicos. Além disso, as nanopartículas podem ser usadas para melhorar a administração de medicamentos direcionados, com maior captação intracelular, maior concentração na parede arterial e liberação sustentada do medicamento, ao mesmo tempo em que reduz a dosagem para menor toxicidade e limita os efeitos fora do eixo⁷⁹.

Nanosensores integrados em stents também podem fornecer monitoramento em tempo real do estado da lesão, oferecendo insights valiosos sobre a cura vascular. Sensores para detectar cobertura endotelial (relacionada à ocorrência de ST tardia) ou ISR estão em desenvolvimento⁸⁰. Terapêuticas vasculares biomoleculares são estudadas para prevenir ISR. Com um design semelhante aos oligonucleotídeos naturais ou peptídeos de cadeia pequena, oferecem alta especificidade e ampla personalização. Eles podem ter um efeito na edição de genes vasculares, epigenética ou peptídeos biomiméticos. Os avanços na nanotecnologia prometem aumentar a precisão e a eficácia dos stents coronários, e essas iniciativas de pesquisa abrem novas perspectivas para melhorar os resultados de longo prazo das intervenções coronárias^{81,82}.

REFERÊNCIAS

1. Tomberli B, Mattesini A, Baldereschi GI, Di Mario C. A brief history of coronary artery stents. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*.
2. 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. *New Engl J Med*. 1994;331(8):489–95.
3. Macaya C, Serruys PW, Ruygrok P, Suryapranata H, Mast G, Klugmann S, et al. Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: one-year clinical follow-up of Benestent trial. Benestent Study Group. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(2):255–61.
4. Schatz RA. Insights from the STRESS trial. STent REStenosis Study. *J Interv Cardiol*. 1994;7(6):575–80.
5. George CJ, Baim DS, Brinker JA, Fischman DL, Goldberg S, Holubkov R, et al. One-year follow-up of the stent restenosis (STRESS I) study 11. *Am J Cardiol*. 1998;81(7):860–5.
6. Savage MP, Fischman DL, Rake R, Leon MB, Schatz RA, Penn I, et al. Efficacy of coronary stenting versus balloon angioplasty in small coronary arteries. Stent Restenosis Study (STRESS) Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(2):307–11.
7. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J*. 2015;36(47):3320–31.
8. Kereiakes DJ. The myths of the bare-metal stent. *JAMA Cardiol*. 2018;3(11):1039–40.
9. Rymer JA, Harrison RW, Dai D, Roe MT, Messenger JC, Anderson HV, et al. Trends in bare-metal stent use in the United States in patients aged ≥ 65 years (from the CathPCI Registry). *Am J Cardiol*. 2016;118(7):959–66.

10. Singh IM, Filby SJ, El Sakr F, Gorodeski EZ, Lincoff AM, Ellis SG, et al. Drug-eluting stents versus bare-metal stents for treatment of bare-metal in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;76(2):257–62.
11. Villa A, Arnold R, Sánchez PL, Gimeno F, Ramos B, Cantero T, et al. Comparison of neointimal hyperplasia with drug-eluting stents versus bare metal stents in patients undergoing intracoronary bone-marrow mononuclear cell transplantation following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2009;103(12):1651–6.
12. Bønaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygård O, et al. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *New Engl J Med.* 2016;375(13):1242–52.
13. Morice MC, Hayashi EB, Guagliumi G. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2002;346:1773–80.
14. Moses JW, Holmes DR, Williams DO. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003;349:1315–23.
15. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, O'Shaughnessy CD, DeMaio S, Hall P, Popma J, et al. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294:1215–23.
16. Morice MC, Colombo A, Meier B, Serruys P, Tamburino C, Guagliumi G, Sousa E, Stoll HP. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;295:895–904.
17. Kastrati A, Mehilli J, Von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, Schühlen J, Schmitt C, Dirschinger J, Schömig A, et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients com coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;293:165–71.
18. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong ATL, Kinnaird T, O Suddath W, Weissman NJ, Torguson R, Kent KM, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Cardiology.* 2004;364:1519–21.
19. Stone GW, Ellis SG, Colombo A, Grube E, Popma JJ, Uchida T, Bleuit JS, Dawkins KD, Russell ME. Long-term safety and efficacy of paclitaxel-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4:530–42.
20. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, Kutys R, Skorija K, Gold HK, Virmani R. Pathology of drug-eluting stents in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:193–202.
21. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schühlen H, Neumann FJ, Fleckenstein M, Pfafferott C, Seyfarth M, Schömig A. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation.* 2001;103:2816–21.
22. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dotzer F, Hausleiter J, Fleckenstein M, Neumann FJ, Sattelberger U, Schmitt C, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1283–8.
23. Iglesias JF, Heg D, Roffi M, Tüller D, Noble S, Muller O, Moarof I, Cook S, Weilenmann D, Kaiser C, et al. Long-term effect of ultrathin-strut versus thin-strut drug-eluting stents in patients with small vessel coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis of the BIOSCIENCE randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12:e008024.
24. Iantorno M, Lipinski MJ, Garcia-Garcia HM, Forrestal BJ, Rogers T, Gajanana D, Buchanan KD, Torguson R, Weintraub WS, Waksman R. Meta-analysis of the impact of strut thickness on

outcomes in patients with drug-eluting stents in a coronary artery. *Am J Cardiol.* 2018;122:1652–60.

25. Joshi A, Allocco D, Joshi A. Everolimus-eluting stents: update on current clinical studies. *Med Devices Evid Res.* 2011;91:91–8.

26. Burke SE, Kuntz RE, Schwartz LB. Zotarolimus (ABT-578) eluting stents. *Adv Drug Deliv Rev.* 2006;58:437–46.

27. Nakazawa G, Finn AV, John MC, Kolodgie FD, Virmani R. The significance of preclinical evaluation of sirolimus-, paclitaxel-, and zotarolimus-eluting stents. *Am J Cardiol.* 2007;100:S36–S44.

28. Choi HH, Kim JS, Yoon DH, Hong KS, Kim TH, Kim BK, Ko YG, Choi D, Jang Y, Hong MK. Favorable neointimal coverage in everolimus-eluting stent at 9 months after stent implantation: comparison with sirolimus-eluting stent using optical coherence tomography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2012;28:491–7.

29. Kandzari DE, Mauri L, Popma JJ, Turco MA, Gurbel PA, Fitzgerald PJ, Leon MB. Late-term clinical outcomes with zotarolimus- and sirolimus-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4:543–50.

30. Onuma Y, Miquel-Hebert K, Serruys PW. Five-year long-term clinical follow-up of the XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery disease: the SPIRIT II trial. *EuroIntervention.* 2013;8:1047–51.

31. Kelly CR, Teirstein PS, Meredith IT, Farah B, Dubois CL, Feldman RL, Dens J, Hagiwara N, Rabinowitz A, Carrié D, et al. Long-term safety and efficacy of platinum chromium everolimus-eluting stents in coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10:2392–400.

32. Palmerini T, Sangiorgi D, Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Feres F, Abizaid A, Costa RA, Hong MK, Kim BK, Jang Y, et al. Short- versus long-term dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1092–102.

33. Bravo Baptista S. The third generation of drug-eluting stents: reassuring data while we wait for the next one. *Rev Port Cardiol.* 2021;40:77–80.

34. Serruys PW, Ruygrok P, Neuzner J, Piek JJ, Seth A, Schofer JJ, Richardt G, Wiemer M, Carrié D, Thuesen L, et al. A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent: the SPIRIT II trial. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 2006;2:286–94.

35. Okkels Jensen L, Thayssen P, Hansen HS, Christiansen EH, Tilsted HH, Krusell LR, Villadsen AB, Junker A, Hansen KN, Kaltoft A, et al. Randomized comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients treated with percutaneous coronary intervention: the Scandinavian Organization for Randomized Trials with Clinical Outcome IV (SORT OUT IV). *Circulation.* 2012;125:1246–55.

36. Saito S, Toelg R, Witzenbichler B, Haude M, Masotti M, Salmeron R, Witkowski A, Uematsu M, Takahashi A, Waksman R, et al. BIOFLOW-IV, a randomised, intercontinental, multicentre study to assess the safety and effectiveness of the Orsiro sirolimus-eluting stent in the treatment of subjects with de novo coronary artery lesions: primary outcome target vessel failure at 12 months. *EuroIntervention.* 2019;15:e1006–e1013.

37. Van der Sangen N, Kikkert WJ, Henriques JP, Claessen BE. XIENCE implantation followed by short dual antiplatelet therapy: ‘the new normal’? *Heart Int.* 2021;15:65.

38. Von Birgelen C, Sen H, Lam MK, Danse PW, Jessurun GAJ, Hautvast RWM, van Houwelingen GK, Schramm AR, Tjon Joe Gin RM, Louwerenburg JW, et al. Third-generation zotarolimus-eluting and everolimus-eluting stents in all-comer patients requiring a percutaneous coronary

intervention (DUTCH PEERS): a randomised, single-blind, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014;383:413–23.

39. Von Birgelen C, Basalus MWZ, Tandjung K, Van Houwelingen KG, Stoel MG, Louwerenburg JW, Linssen GCM, Saïd SAM, Kleijne MAWJ, Sen H, et al. A randomized controlled trial in second-generation zotarolimus-eluting Resolute stents versus everolimus-eluting Xience V stents in real-world patients. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1350–61.

40. Raungaard B, Jensen LO, Tilsted HH, Christiansen EH, Maeng M, Terkelsen CJ, Krusell LR, Kaltoft A, Kristensen SD, Bøtker HE, et al. Zotarolimus-eluting durable-polymer-coated stent versus a biolimus-eluting biodegradable-polymer-coated stent in unselected patients undergoing percutaneous coronary intervention (SORT OUT VI): a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;385:1527–35.

41. Yeh RW, Silber S, Chen L, Chen S, Hiremath S, Neumann FJ, Qiao S, Saito S, Xu B, Yang Y, et al. 5-Year safety and efficacy of Resolute zotarolimus-eluting stent. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:247–54.

42. Price MJ, Shlofmitz RA, Spriggs DJ, Haldis TA, Myers P, Popma Almonacid A, Maehara A, Dauler M, Peng Y, Mehran R. Safety and efficacy of the next generation Resolute Onyx zotarolimus-eluting stent: primary outcome of the RESOLUTE ONYX core trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;92:253–9.

43. Windecker S, Latib A, Kedhi E, Kirtane AJ, Kandzari DE, Mehran R, Price MJ, Abizaid A, Simon DI, Worthley SG, et al. Polymer-based or polymer-free stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med*. 2020;382:1208–18.

44. Von Birgelen C, Kok MM, van der Heijden LC, Danse PW, Schotborgh CE, Scholte M, Tjon Joe Gin RM, Somi S, van Houwelingen KG, Stoel MG, et al. Very thin strut biodegradable polymer everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents versus durable polymer zotarolimus-eluting stents in allcomers with coronary artery disease (BIO-RESORT): a three-arm, randomized, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;388:2607–17.

45. Meredith IT, Verheye S, Dubois CL, Dens J, Fajadet J, Carrié D, Walsh S, Oldroyd KG, Varenne O, El-Jack S, et al. Primary endpoint results of the EVOLVE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1362–70.

46. Kereiakes DJ, Meredith IT, Windecker S, Lee Jobe R, Mehta SR, Sarembock IJ, Feldman RL, Stein B, Dubois C, Grady T, et al. Efficacy and safety of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent: the EVOLVE II randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e002372.

47. Kereiakes DJ, Windecker S, Jobe R, Mehta SR, Sarembock IJ, Feldman R, Stein B, Dubois C, Grady T, Saito S, et al. Final 5-year outcomes of the EVOLVE II trial: a prospective randomized investigation of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting Synergy stent. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1029.

48. Kirtane AJ, Stoler R, Feldman R, Neumann FJ, Boutis L, Tahirkheli N, Toelg R, Othman I, Stein B, Choi JW, et al. Primary results of the EVOLVE short DAPT study: evaluation of 3-month dual antiplatelet therapy in high bleeding risk patients treated com a bioabsorbable polymer-coated everolimus-eluting stent. *Circ Cardiovasc Interv*. 2021;14:e010144.

49. Sarno G, Lagerqvist B, Olivecrona G, Varenhorst C, Danielewicz M, Hambraeus K, Lindholm D, Råmunddal T, Witt N, James S. Real-life clinical outcomes with everolimus eluting platinum chromium stent with an abluminal biodegradable polymer in patients from the Swedish Coronary Angiography Angioplasty Registry (SCAAR): Everolimus bioabsorbable polymer stent in SCAAR. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;90:881–7.

50. Pilgrim T, Heg D, Roffi M, Tüller D, Muller O, Vuilliminet A, Cook S, Weilenmann D, Kaiser C, Jamshidi P, et al. Ultrathin strut biodegradable polymer sirolimus-eluting stent versus durable

polymer everolimus-eluting stent for percutaneous coronary revascularisation (BIOSCIENCE): a randomized, single-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014;384:2111–22.

51. Kandzari DE, Mauri L, Koolen JJ, Massaro JM, Doros G, Garcia-Garcia HM, Bennett J, Roguin A, Gharib EG, Cutlip DE, et al. Ultrathin, bioresorbable polymer sirolimus-eluting stents versus thin, durable polymer everolimus-eluting stents in patients undergoing coronary revascularisation (BIOFLOW V): a randomized trial. *Lancet*. 2017;390:1843–52.

52. Kandzari DE, Koolen JJ, Doros G, Garcia-Garcia HM, Bennett J, Roguin A, Gharib EG, Cutlip DE, Waksman R; BIOFLOW V Investigators. Ultrathin bioresorbable polymer sirolimus-eluting stents versus durable polymer everolimus-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022;15:1852–60.

53. Iglesias JF, Muller O, Heg D, Roffi M, Kurz DJ, Moarof I, Weilenmann D, Kaiser C, Tapponnier M, Stortecky S, et al. Biodegradable polymer sirolimus-eluting stents versus durable polymer everolimus-eluting stents in patients com ST-segment elevation myocardial infarction (BIOSTEMI): a single-blind, prospective, randomized superiority trial. *Lancet*. 2019;394:1243–53.

54. Pilgrim T, Muller O, Heg D, Roffi M, Kurz DJ, Moarof I, Weilenmann D, Kaiser C, Tapponnier M, Losdat S, et al. Biodegradable- versus durable-polymer drug-eluting stents for STEMI. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14:639–48.

55. Von Birgelen C, Zocca P, Buiten RA, Jessurun GAJ, Schotborgh CE, Roguin A, Danse PW, Benit E, Aminian A, van Houwelingen KG, et al. Thin composite wire strut, durable polymer-coated (Resolute Onyx) versus ultrathin cobalt–chromium strut, bioresorbable polymer-coated (Orsiro) drug-eluting stents in allcomers com coronary artery disease (BIONYX): an international, single-blind, randomized non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;392:1235–45.

56. Windecker S, Serruys PW, Wandel S, Buszman P, Trznadel S, Linke A, Lenk K, Ischinger T, Klauss V, Eberli F, et al. Biolimus-eluting stent com biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent com durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomized non-inferiority trial. *Lancet*. 2008;372:1163–73.

57. Serruys PW, Farooq V, Kalesan B, de Vries T, Buszman P, Linke A, Ischinger T, Klauss V, Eberli F, Wijns W, et al. Improved safety and reduction in stent thrombosis associated com biodegradable polymer-based biolimus-eluting stents versus durable polymer-based sirolimus-eluting stents em patients com coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:777–89.

58. Maeng M, Christiansen EH, Raungaard B, Kahlert J, Terkelsen CJ, Kristensen SD, Carstensen S, Aarøe J, Jensen SE, Villadsen AB, et al. Everolimus-eluting versus biolimus-eluting stents com biodegradable polymers em unselected patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12:624–33.

59. Yoon CH, Choi YJ, Park JJ, Kang SH, Kim SH, Suh JW, Cho YS, Youn TJ, Kim MK, Cha KS, et al. BioMatrix versus Orsiro biodegradable polymer stents em all-comer patients com coronary artery disease: the multicentre, randomized BIODEGRADE trial. *EuroIntervention*. 2021;16:1404–12.

60. Menown IBA, Mamas MA, Cotton JM, Hildick-Smith D, Eberli FR, Leibundgut G, Tresukosol D, Macaya C, Copt S, Slama SS, et al. First clinical evidence characterizing safety and efficacy of the new CoCr Biolimus-A9 eluting stent: the Biomatrix Alpha™ registry. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;26:100472.

61. Saito S, Valdes-Chavarri M, Richardt G, Moreno R, Iniguez Romo A, Barbato E, Carrie D, Ando K, Merkely B, Kornowski R, et al. A randomized, prospective, intercontinental evaluation of a bioresorbable polymer sirolimus-eluting coronary stent system: the CENTURY II (Clinical Evaluation of New Terumo Drug-Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with Coronary Artery Disease) trial. *Eur Heart J*. 2014;35:2021–31.

62. Williams T, Mittal A, Karageorgiev D, Iniguez Romo A, Aminian A, Fernandez Portalese J, Kharrat E, Gómez-Hospital JA, Firman D, Trillo Nouche R, et al. Complete revascularization optimizes patient outcomes in multivessel coronary artery disease: data from the e-Ultimaster registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2022;99:961–7.
63. Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, Tijssen J, Jüni P, Vranckx P, Ozaki Y, Morice MC, Chevalier B, Onuma Y, et al. Dual antiplatelet therapy after PCI in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med*. 2021;385:1643–55.
64. Massberg S, Byrne RA, Kastrati A, Schulz S, Pache J, Hausleiter J, Ibrahim T, Fusaro M, Ott I, Schömig A, et al. Polymer-free sirolimus- and probucol-eluting versus new generation zotarolimus-eluting stents in coronary artery disease: the intracoronary stenting and angiographic results: test efficacy of sirolimus- and probucol-eluting versus zotarolimus-eluting stents (ISAR-TEST 5) trial. *Circulation*. 2011;124:624–32.
65. Kufner S, Ernst M, Cassese S, Joner M, Mayer K, Collieran R, Koppa T, Xhepa E, Koch T, Wiebe J, et al. 10-Year outcomes from a randomized trial of polymer-free versus durable polymer drug-eluting coronary stents. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:146–58.
66. Mahmood Zuhdi AS, Krackhardt F, Waliszewski MW, Ismail MD, Boxberger M, Wan Ahmad WA. Efficacy and safety of polymer-free ultrathin strut sirolimus-probucol coated drug-eluting stents for chronic total occlusions: insights from the Coroflex® ISAR 2000 worldwide registry. *Cardiol Res Pract*. 2018;2018:8053168.
67. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrié D, Naber C, Lipiecki J, Richardt G, Iñiguez A, Brunel P, et al. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med*. 2015;373:2038–47.
68. Jensen LO, Maeng M, Raungaard B, Kahlert J, Ellert J, Jakobsen L, Villadsen AB, Veien KT, Kristensen SD, Ahlehoff O, et al. Randomized comparison of the polymer-free biolimus-coated Biofreedom stent with the ultrathin strut biodegradable polymer sirolimus-eluting Orsiro stent in an all-comers population treated with percutaneous coronary intervention: the SORT OUT IX trial. *Circulation*. 2020;141:2052–63.
69. Sabaté M, Okkels Jensen L, Tilsted HH, Moreno R, García Del Blanco B, Macaya C, Pérez de Prado A, Cequier À, Pérez-Fuentes P, Schütte D, et al. Thin- versus thick-strut polymer-free biolimus-eluting stents: the Biofreedom QCA randomized trial. *EuroIntervention*. 2021;17:233–9.
70. Oberhauser JP, Hossainy S, Rapoza RJ. Design principles and performance of bioresorbable polymeric vascular scaffolds. *EuroIntervention*. 2009;5:F15–F22.
71. Waksman R. Biodegradable stents: they do their job and disappear. *J Invasive Cardiol*. 2006;18:70–4.
72. Gogas BD. Bioresorbable scaffolds for percutaneous coronary interventions. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014;2014:55.
73. Jezewski MP, Kubisa MJ, Eyileten C, De Rosa S, Christ G, Lesiak M, Indolfi C, Toma A, Siller-Matula JM, Postuła M. Bioresorbable vascular scaffolds—dead end or still a rough diamond? *J Clin Med*. 2019;8:2167.
74. Otsuka F, Pacheco E, Perkins LEL, Lane JP, Wang Q, Kamberi M, Frie M, Wang J, Sakakura K, Yahagi K, et al. Long-term safety of an everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold and the cobalt-chromium XIENCE V stent in a porcine coronary artery model. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:330–42.
75. Garcia-Garcia HM, Haude M, Kuku K, Hideo-Kajita A, Ince H, Abizaid A, Tölg R, Lemos PA, von Birgelen C, Christiansen EH, et al. In vivo serial invasive imaging of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold (Magmaris—DREAMS 2G) in de novo coronary lesions: insights from the BIOSOLVE-II first-in-man trial. *Int J Cardiol*. 2018;255:22–8.

76. Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH, Van Der Schaaf RJ, Arkenbout EK, IJsselmuiden AJ, Elias J, van Dongen IM, Tijssen RYG, Koch KT, et al. Bioresorbable scaffolds versus metallic stents in routine PCI. *N Engl J Med*. 2017;376:2319–28.
77. Kereiakes DJ, Ellis SG, Metzger C, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, Litt MR, Kini A, Kabour A, Marx SO, et al. 3-Year clinical outcomes with everolimus-eluting bioresorbable coronary scaffolds. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2852–62.
78. De Pommereau A, De Hemptinne Q, Varenne O, Picard F. Bioresorbable vascular scaffolds: time to absorb past lessons or fade away? *Arch Cardiovasc Dis*. 2018;111:229–32.
79. Cherian AM, Nair SV, Maniyal V, Menon D. Surface engineering at the nanoscale: a way forward to improve coronary stent efficacy. *APL Bioeng*. 2021;5:021508.
80. Vishnu J, Manivasagam G. Perspectives on smart stents with sensors: from conventional permanent to novel bioabsorbable smart stent technologies. *Med Devices Sens*. 2020;3:e10116.
81. Bassous N, Cooke JP, Webster TJ. Enhancing stent effectiveness with nanofeatures. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2016;12:163.
82. Lee DH, de la Torre Hernandez JM. Cardiology service, interventional cardiology unit, University Hospital Marques de Valdecilla, Santander, Spain. The newest generation of drug-eluting stents and beyond. *Eur Cardiol Rev*. 2018;13:54.