

**Gerações de stents no tratamento da cardiopatia isquêmica**  
**Generations of stents in the treatment of ischemic cardiopathy**  
**Generaciones de stents en el tratamiento de la cardiopatía isquémica**

Recebido: 26/07/2020 | Revisado: 02/08/2020 | Aceito: 04/08/2020 | Publicado: 10/08/2020

**Bruno Wesley Ramalho Cirilo Ferreira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3448-0957>

Residência Multiprofissional em Saúde da Criança, Brasil

E-mail: [brunnoramalho@hotmail.com](mailto:brunnoramalho@hotmail.com)

**Anais Bezerra de Gusmão**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7170-9410>

Residência Multiprofissional em Saúde da Criança, Brasil

E-mail: [anaisgusmao@gmail.com](mailto:anaisgusmao@gmail.com)

**Luara de Sousa Monteiro Duarte**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6348-5744>

Residência Multiprofissional em Saúde da Criança, Brasil

E-mail: [luaramonteiro@hotmail.com](mailto:luaramonteiro@hotmail.com)

**Milena Bezerra Coutinho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0296-9777>

Residência Multiprofissional em Saúde da Criança, Brasil

E-mail: [milenabc.farma@gmail.com](mailto:milenabc.farma@gmail.com)

**Kalino Grangeiro Wanderley**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7149-1837>

Complexo de Pediatria Arlinda Marques, Brasil

E-mail: [wkalino@hotmail.com](mailto:wkalino@hotmail.com)

**Cibério Landim Macedo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0824-4056>

Residência Multiprofissional em Saúde da Criança, Brasil

E-mail: [ciberiolandim@hotmail.com](mailto:ciberiolandim@hotmail.com)

**Resumo**

A Doença Arterial Coronariana predispõe o desenvolvimento de doenças isquêmicas cardíacas, sendo uma das principais causas de morbimortalidade em todo mundo. As

intervenções coronarianas percutâneas revascularizam o miocárdio por meio da implantação de *stents* a fim de restabelecer o fluxo sanguíneo nas artérias afetadas. Devido à alta no uso desses dispositivos nos procedimentos percutâneos, bem como as limitações atualmente encontradas, como trombose de *stent*, reestenose e eventos cardíacos adversos, o objetivo do presente estudo foi analisar as publicações que tratam das diversas gerações de *stents* no tratamento da doença arterial coronariana, através de uma revisão literária, com busca nas bases Scielo, Pubmed e Sciencedirect. Os *stents* farmacológicos surgiram como uma alternativa mais segura e eficaz que os *stents* convencionais, reduzindo episódios de reestenose e eventos cardíacos adversos maiores. No entanto, um maior risco de trombose ligada ao seu uso foi observado. Assim, por meio de um aperfeiçoamento no design, bem como dos materiais utilizados na sua fabricação, diversas gerações de *stents* farmacológicos foram desenvolvidas, ampliando o acervo terapêutico. Apesar disso, novos estudos ainda são necessários para comprovar sua segurança a longo prazo.

**Palavras-chave:** *Stents* farmacológicos; Intervenção coronária percutânea; Estudo comparativo.

### **Abstract**

Coronary Artery Disease predisposes to the development of ischemic heart disease, being one of the main causes of morbidity and mortality worldwide. Percutaneous coronary interventions revascularize the myocardium through the implantation of stents in order to restore blood flow in the affected arteries. Due to the high use of these devices in percutaneous procedures, as well as the currently found limitations, such as stent thrombosis, restenosis and adverse cardiac events, the aim of the present study was to analyze publications that deal with the different generations of stents in the treatment of arterial disease coronary, through a literary review, with a search in Scielo, Pubmed and Sciencedirect databases. Drug-eluting stents have emerged as a safer and more effective alternative than conventional stents, reducing episodes of restenosis and major adverse cardiac events. However, an increased risk of thrombosis linked to its use was observed. Thus, by improving the design, as well as the materials used in its manufacture, several generations of drug-eluting stents were developed, expanding the therapeutic collection. Despite this, further studies are still needed to prove its long-term safety.

**Keywords:** Drug-eluting stents; Percutaneous coronary intervention; Comparative study.

## Resumen

La enfermedad de la arteria coronaria predispone al desarrollo de cardiopatías isquémicas, siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Las intervenciones coronarias percutáneas revascularizan el miocardio mediante la implantación de stents para restablecer el flujo sanguíneo en las arterias afectadas. Debido al alto uso de estos dispositivos en los procedimientos percutáneos, así como a las limitaciones encontradas actualmente, como la trombosis del stent, la restenosis y los eventos cardíacos adversos, el objetivo del presente estudio fue analizar publicaciones que aborden las diferentes generaciones de stents en el tratamiento de la enfermedad arterial coronaria, a través de una revisión literaria, con una búsqueda en las bases de datos Scielo, Pubmed y Sciencedirect. Los stents liberadores de fármacos han surgido como una alternativa más segura y efectiva que los stents convencionales, reduciendo los episodios de reestenosis y los principales eventos cardíacos adversos. Sin embargo, se observó un mayor riesgo de trombosis relacionada con su uso. Por lo tanto, al mejorar el diseño, así como los materiales utilizados en su fabricación, se desarrollaron varias generaciones de stents liberadores de fármacos, ampliando la colección terapéutica. A pesar de esto, aún se necesitan más estudios para demostrar su seguridad a largo plazo.

**Palabras clave:** Stents liberadores de fármacos; Intervención coronaria percutánea; Estudio comparativo.

## 1. Introdução

As doenças cardiovasculares são consideradas como uma das principais causas de morbidade e mortalidade, sendo responsável por 17,7 milhões de óbitos ao ano, totalizando 31% das mortes a nível mundial. A maioria destes episódios é ocasionada devido à oclusão das artérias coronarianas, levando ao estreitamento e até bloqueio do fluxo sanguíneo nos vasos sanguíneos (Canfield & Totary-Jain, 2018).

A Doença Arterial Coronariana (DAC) é a principal condicionante para o desenvolvimento de doenças isquêmicas cardíacas, caracterizada pelo surgimento de placas ateroscleróticas que seguem o lúmen das artérias e levam a uma alteração do revestimento endotelial tanto das artérias médias quanto as grandes (Shah, 2018).

O tratamento farmacológico empregado na doença arterial coronariana tem as lipoproteínas séricas como principal alvo das estatinas. Esses medicamentos agem de forma sistêmica com o intuito de diminuir os níveis séricos da lipoproteína de baixa densidade

(LDL) através da inibição da enzima 3-hidroxi-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, levando a uma inibição da progressão do ateroma (Bowen et al., 2016).

Estudos evidenciaram que apesar das estatinas reduzirem os eventos cardiovasculares em pacientes com diferentes condições clínicas da doença coronariana, esses fármacos não revertem de forma efetiva a doença arterial, bem como desenvolvem importantes efeitos colaterais como dor e lesão muscular, danos hepáticos, hiperglicemia e diabetes tipo 2 e ainda aumenta o risco de processos hemorrágicos (Canfield & Totary-Jain, 2018).

Ainda que o tratamento das doenças cardiovasculares tenha evoluído nos últimos anos, o tratamento endovascular, vem se mostrando como uma técnica segura e eficaz de revascularização arterial. Nesse sentido, diversos procedimentos como cirurgia de *by-pass*, atelectomia, angioplastia e implante de *stents* coronários são cada vez mais utilizados devido aos benefícios proporcionados ao paciente (Alam, Ansari, Urooj & Aldobali, 2019).

A introdução da intervenção coronária percutânea através da angioplastia com balão é uma técnica revolucionária e largamente adotada para o tratamento da aterosclerose, cujo objetivo era reestabelecer o fluxo sanguíneo nas artérias que apresentavam uma obstrução ocasionada pela presença de placas de gordura (Nakamura, Keating & Edelman, 2016).

Apesar de revolucionária, essa técnica apresenta limitações relacionadas à parede arterial, onde além do surgimento de reações inflamatórias, cerca de 5 a 10% dos pacientes submetidos ao procedimento apresentam recuo elástico vascular rapidamente após a dilatação do balão e outros 30% apresentam proliferação neointimal e reestenose, levando a um remodelamento vascular o que lhe confere um caráter temporário (Canfield & Totary-Jain, 2018).

Assim, para sanar as limitações encontradas nos procedimentos percutâneos, bem como na tentativa de manter o lúmen aberto por mais tempo, evoluções tecnológicas significativas foram necessárias, saindo da angioplastia com balão para o próximo desenvolvimento, a utilização de implantes permanentes de malhas metálicas, dando início à intervenção coronária percutânea por *stents* (Wu et al., 2018).

Nesse sentido, o objetivo do presente estudo foi analisar as publicações nacionais e internacionais acerca das gerações de *stents* utilizados no tratamento da cardiopatia isquêmica, apresentando suas vantagens e limitações, como também as novas alternativas atualmente em estudo, através de uma análise sistemática da literatura nas bases eletrônicas de dados.

## 2. Metodologia

As revisões sistemáticas em saúde são fundamentais para reunir evidências atuais diretamente ligadas à segurança e eficácia das intervenções na área, viabilizando dados com exatidão e credibilidade. Dessa forma, as informações contidas possibilitam ao leitor avaliar o assunto abordado, compreendendo os pontos positivos e negativos mediante análise. Nesse sentido, o presente estudo trata-se de uma revisão da literatura, de caráter qualitativa, elaborada conforme as instruções contidas no Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

De acordo com Moher, Liberati, Tetzlaff & Altman (2009), a metodologia PRISMA emprega o uso de uma lista de verificação a ser utilizada no decorrer da revisão, com intuito de aperfeiçoar os relatos obtidos por meio das revisões sistemáticas e metanálises elaboradas. Nesta investigação, as bases eletrônicas de dados sistematicamente explanadas durante a pesquisa de artigos foram Scielo, Pubmed e Sciencedirect.

Em todas as fases de elaboração do estudo, a pesquisa, a seleção, a extração e análise dos dados foram realizadas aos pares, seguida de discussão entre os revisores, escolhendo os estudos pertinentes para o desenvolvimento da pesquisa. Na existência de qualquer discordância, um terceiro revisor foi consultado para deliberação e resolução da eventual divergência.

Para a coleta de dados foi utilizada a técnica de documentos, que segundo Pereira, Shitsuka, Parreira & Shitsuka (2018, p.43), são procedimentos que auxiliam na operacionalização dos métodos, por meio da busca de artigos publicados em revistas e jornais que possam contribuir no resultado final da pesquisa.

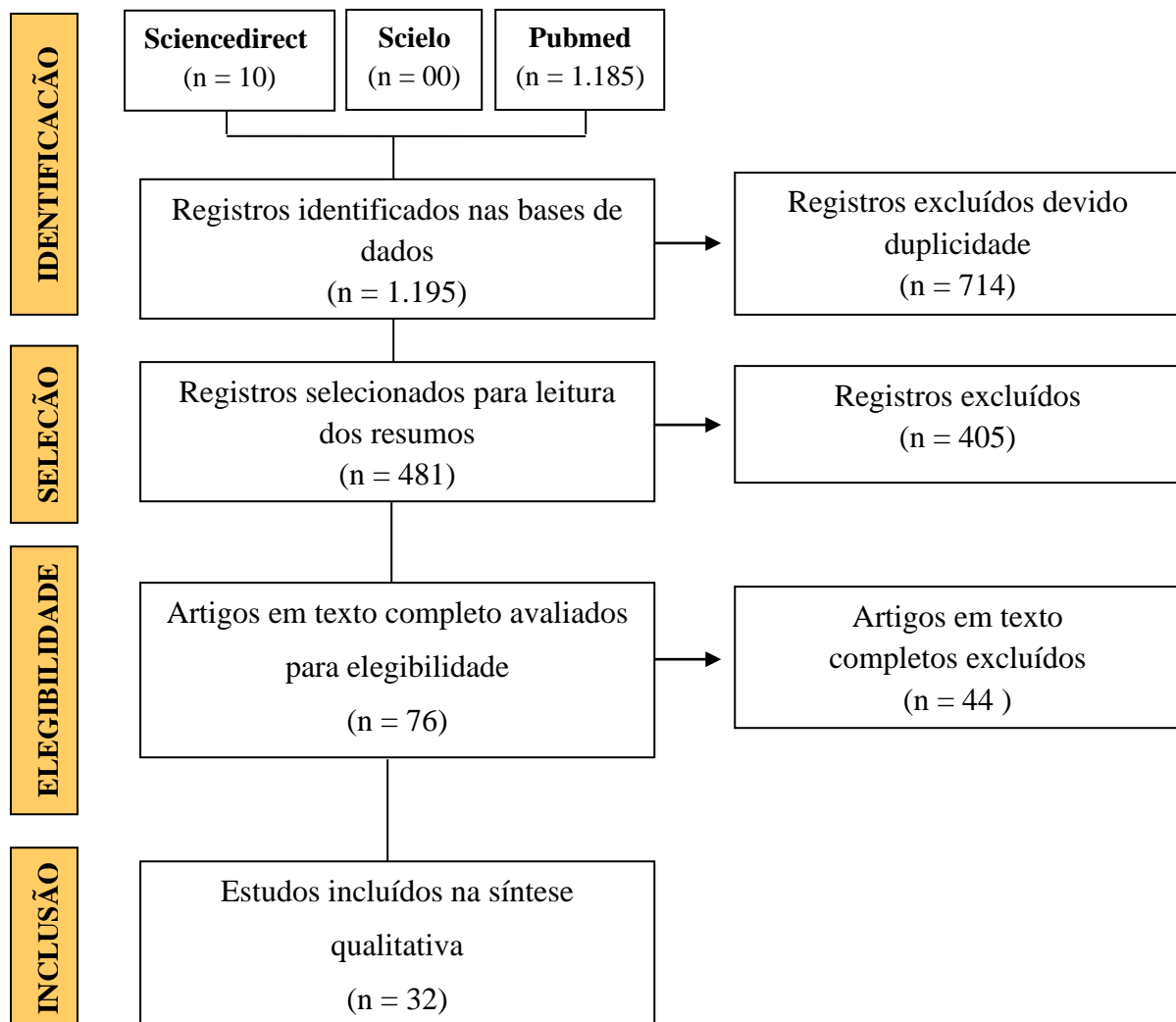
Foram incluídos os artigos que apresentavam estudos randomizados de pacientes em tratamento para cardiopatia isquêmica e em uso de *stents*, artigos originais e metanálises publicados entre os anos 2016 e 2020. Foram excluídos os estudos que não apresentavam relação com objetivo tema desta revisão bibliográfica, bem como aqueles que utilizavam *stents* para doenças que não fossem cardiopatia isquêmica.

As buscas nas bases eletrônicas de dados foram realizadas através da combinação dos descritores e palavras-chave, adicionados dos operadores booleanos *AND* e *OR*, no idioma inglês. Em todas as bases de dados, a busca foi ordenada através da junção das palavras-chave: *drug eluting stents* ou *pharmacological stents* e *ischemic cardiopathy*.

### 3. Resultados e Discussão

A figura 1 elucida as 1.195 publicações detectadas nas três bases eletrônicas de dados consultadas, das quais, após seleção e exclusão dos estudos duplicados, 481 trabalhos foram analisados, levando em consideração os critérios de inclusão e exclusão mencionados na metodologia, bem como a relevância das informações. Posteriormente a esse estágio, 76 pesquisas foram analisadas com a leitura total do texto e, ao final dessa apreciação, 32 artigos foram introduzidos nesta revisão.

**Figura 1** - Fluxograma demonstrando o processo de seleção de artigos nas bases de dados utilizadas.



Fonte: Autores.

Os *stents* coronários foram inseridos no tratamento da doença coronariana há mais de vinte e cinco anos, esses dispositivos sistêmicos metálicos expansíveis são inseridos no vaso lesionado com objetivo de promover a revascularização dos vasos que apresentam processos de reestenose decorrente de um adocimento aterosclerótico subjacente, esse procedimento é denominado intervenção coronária percutânea ou angioplastia coronariana com colocação de *stent* (Chhabra, Zain & Siddiqui, 2020).

A grande utilidade proporcionada pelos *stents* no manejo de vasos sanguíneos obstruídos, lesões em pequenas artérias ou ainda em lesões focais, o torna uma opção terapêutica continuamente estudada. É importante ressaltar que as atualizações proporcionadas pelos diversos estudos disponíveis possibilitaram melhorias contínuas, trazendo maiores benefícios à saúde do paciente acometido por doenças cardiovasculares de caráter isquêmico e o surgimento de novas gerações de *stents*.

### **3.1. Terapia com *stents* convencionais**

Os *stents* convencionais metálicos foram os primeiros representantes da era dos *stents*. Esses dispositivos foram desenvolvidos na década de 1980 com o intuito de fornecer um suporte mecânico ao vaso lesionado. Assim, uma rede metálica expansível é expandida na área lesionada, funcionando como uma base para sustentar a parede do vaso, mantendo-o aberto. Dessa forma, melhores resultados na estabilização da dissecção vascular bem como a eliminação do recuo arterial e a remodelação negativa foram encontrados (Kounis et al., 2017).

Esses dispositivos foram amplamente utilizados na prática clínica e apesar de apresentarem resultados superiores à angioplastia com balão, limitações importantes foram encontradas. A presença da base metálica na artéria ocasiona uma alteração na lesão estenótica e, conseqüentemente, altera a arquitetura do vaso, ocasionando uma lesão semelhante às provocadas pela angioplastia com balão (Nakamura et al., 2016).

Outro ponto de grande importância foi o desenvolvimento da hiperplasia neo-intimal vascular, ocasionada por uma reação inflamatória a base metálica, com migração de células musculares lisas e acúmulo de macrófagos resultando na formação de um tecido cicatricial dentro do *stent*. Esse fenômeno pode ocorrer nas primeiras seis a oito semanas após a intervenção, podendo se estender além do primeiro ano após a colocação do *stent*, atingindo de 25% a 30% dos indivíduos submetidos a este procedimento (Alam et al., 2019).

Estudos demonstram que o *stent* coronário metálico também apresenta episódios graves de trombose de *stent* com significativos resultados clínicos. Em torno de 64,4% dos pacientes que apresentam essa complicação vascular desenvolvem infarto do miocárdio e outros 8,9% chegam a óbito. Valores preocupantes ainda são encontrados quando se compara a mortalidade nos primeiros seis meses após procedimento, onde taxas de 20,8% são encontradas (Dalal, 2016).

Apesar dos *stents* metálicos terem sido considerados um grande avanço no tratamento da cardiopatia isquêmica, como também apresentarem resultados superiores às técnicas empregadas anteriormente ao seu desenvolvimento, logo apresentaram resultados negativos. Isso se deve ao intenso processo cicatricial desencadeado no interior do vaso, o que influi diretamente na sua segurança e eficácia, pois a maioria dos casos tratados com esses *stents* desenvolvem eventos adversos cardiovasculares maiores. Assim, os resultados indesejáveis promovem um risco de vida adicional, trazendo uma limitação ao seu uso nos dias atuais, visto que alternativas mais eficazes e seguras surgiram com o desenvolvimento dos *stents* farmacológicos.

### **3.2. Terapia com *stents* farmacológicos**

Os *stents* farmacológicos apresentam uma estrutura base similares aos *stents* metálicos, adicionando a sua armação metálica um polímero no qual há a liberação do fármaco antiproliferativo por longo período de tempo em elevadas concentrações no vaso-alvo, reduzindo assim os processos de hiperplasia e estenose neointimal em aproximadamente 60 a 80% (Wentzlaff, Senz & Seidlitz, 2019).

As plataformas usuais são constituídas de aço inoxidável ou ligas metálicas, de comprimento diferenciado, que é definido pelo tamanho da lesão que pode ser corrigida, de forma que a extensão da lesão não ultrapasse o tamanho do *stent*. Essa base é recoberta por uma camada polimérica durável cuja função é de transportar e permitir a liberação controlada diretamente sobre a lesão no vaso-alvo, com reduzidas concentrações sistêmicas, visando à redução dos efeitos colaterais sistêmicos (Dalal, 2016).

Os dispositivos eluidores de drogas utilizam agentes farmacológicos de características lipofílicas, com atividade antiproliferativa ou imunossupressora, onde em contato com a lesão no vaso, atua bloqueando a transdução de sinal e a progressão do ciclo celular em fases distintas, no intuito de minimizar a ocorrência de hiperplasia neointimal, bem como dos



episódios de reestenose no sítio arterial com *stent* que são as principais limitações das intervenções coronárias percutâneas (Silva, Junior, Sousa, Sousa & Abizaid, 2018).

Diversos estudos têm comparado à utilização dos *stents* metálicos convencionais com os *stents* farmacológicos, destes, um estudo norueguês sobre *stents* coronários, realizado em oito centros da Noruega, avaliaram durante seis anos as taxas de morte, infarto do miocárdio, revascularização e trombose por *stent* em 9013 pacientes que utilizavam *stents* metálicos e *stents* farmacológicos na proporção 1:1. Nesse ensaio, não foram observadas diferenças significativas nos índices de óbito ou infarto espontâneo do miocárdio em pacientes que faziam uso de *stents* farmacológicos e aqueles que receberam *stents* metálicos, no entanto a taxa de revascularização no vaso alvo foi menor nos pacientes que receberam *stents* eluidores de fármacos (16,5%) que o grupo que recebeu *stents* convencionais (19,8%), o que pode ser explicado devido à presença da droga antiproliferativa (Bonaa et al., 2016).

Os *stents* farmacológicos foram desenvolvidos com o objetivo de proporcionar um tratamento inovador e eficaz, bem como superar as limitações encontradas com o uso dos *stents* convencionais. Esses dispositivos são considerados como um novo modelo de cuidado para a grande maioria dos pacientes que necessitam de um procedimento coronário percutâneo e, se comparado à geração anterior, os *stents* farmacológicos apresentam maior segurança e eficácia. Entretanto, efeitos adversos ainda são comumente observados, merecendo maior atenção à condição de saúde dos pacientes que são adeptos a essa linha de tratamento.

### **3.3. Gerações de *stents* farmacológicos**

A tecnologia aplicada no *stent* tem evoluído rapidamente, buscando dispositivos mais seguros a longo prazo, com uso de substâncias antiproliferativas menos tóxicas e a utilização de novos revestimentos de polímeros melhor biocompatíveis, proporcionando a elaboração de diversas gerações de dispositivos percutâneos (Shi et al., 2016).

Observa-se que as diversas atualizações realizadas nas plataformas, polímeros e drogas utilizadas nos *stents* farmacológicos, possibilitaram o desenvolvimento das diversas gerações de dispositivos. Tais melhorias forneceram bons resultados no tratamento de pacientes com cardiopatia isquêmica, visto que, por se tratarem de dispositivos mais seguros, são atestados melhores prognósticos de pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea.

### 3.3.1. *Stent* farmacológico de primeira geração

Os *stents* farmacológicos de primeira geração apresentam revestimento de sirolimus ou paclitaxel associados a uma base de aço inoxidável com dimensão de 130-150  $\mu$ . O sirolimus, também conhecido como rapamicina, é uma lactona macrocíclica natural de propriedades lipofílicas que apresenta atividade antifúngica, imunossupressora e antiproliferativa. Esse composto penetra através das membranas celulares e bloqueia os impulsos mitogênicos através da inibição do complexo mamífero rapamicina 1, cuja função é regular o processo de proliferação celular e, posteriormente, desencadeando sua atividade antiproliferativa (Canfield & Totary-Jain, 2018).

O paclitaxel é um fármaco de propriedades lipofílicas, aprovado inicialmente para o tratamento de câncer de ovário, e que devido apresentar elevadas propriedades citostáticas o fizeram um promissor agente farmacológico a ser empregado nos *stents*. Sua ação se dá através da interferência na atividade dos microtúbulos no processo de mitose, levando a interrupção do ciclo celular durante a fase G2 / M desencadeando um processo de apoptose (Chhabr et al., 2020).

O fármaco presente no *stent* é liberado através de poros situados no revestimento polimérico em duas fases: a inicial rápida apresenta cinética de primeira ordem, com ligeira dissolução da maior parte da dose do agente farmacológico presente na camada mais externa do revestimento e uma fase de liberação lenta sustentada, decorrente de um desprendimento mais lento proporcionado por um processo de difusão (Colmenares, Agudelo, Quintero & Hoyos, 2017).

Contudo, apesar dos *stents* farmacológicos de primeira geração apresentar melhores taxas de redução do processo de hiperplasia neointimal e reestenose, quando se trata de segurança, constata-se um risco acentuado do desenvolvimento de trombose de *stent* tardia e muito tardia em pacientes que receberam *stents* farmacológicos de primeira geração do que naqueles que receberam *stents* metálicos (Chhabr et al., 2020).

Além dessa, outras limitações são encontradas com o uso desses dispositivos, estudos mostram que cerca de 1 em cada 10 pacientes que receberam dispositivos de primeira geração, necessita de uma repetição da intervenção em um período de cinco anos devido os processos de reestenose recorrentes, demonstrando uma deficiência do *stent* a longo prazo, e conseqüentemente elevando as inúmeras preocupações relacionadas a segurança do dispositivo (Nogic et al., 2018).

Observa-se que, mesmo que os *stents* de primeira geração tenham conseguido demonstrar melhores resultados, reduzindo de forma eficaz os episódios de reestenose, considerada como uma limitação encontrada nos *stents* anteriores, os dispositivos de primeira geração ainda apresentaram uma baixa biocompatibilidade. Isso pode acarretar uma maior possibilidade de desenvolvimento de processos inflamatórios no interior do vaso, resultando em episódios de trombooses tardias e muito tardias, o que influi diretamente em uma baixa segurança durante uso de *stents* dessa geração.

### **3.3.2. *Stents* farmacológicos de segunda geração**

Os *stents* farmacológicos de segunda geração surgiram por meio de constantes atualizações nos dispositivos anteriores. Os *stents* dessa geração mantiveram a atividade antirrestenótica encontrada nos *stents* de primeira geração, e procuraram promover um melhor perfil de segurança, com uma redução do surgimento de episódios endoteliais associado a uma redução de reintervenções no vaso-alvo após realização do procedimento percutâneo (Fischell, Balmuri, Agarwal & Verhye, 2020).

Os *stents* farmacológicos de segunda geração oferecem diversas melhorias nas propriedades de drogas, polímeros e metais. Esses dispositivos trazem uma plataforma fina e flexível constituída de cromo-cobalto ou platina-cromo, com cerca de 80-91  $\mu\text{m}$  de diâmetro recoberta por um fluoropolímero. A redução da sua estrutura foi realizada no intuito de favorecer a visibilidade do dispositivo bem como melhorar a força radial com o propósito de resistir ao remodelamento elástico (Canfield & Totary-Jain, 2018).

O everolimus e o zotarolimus são os novos derivados do sirolimus que são empregados *stents* poliméricos duráveis de segunda geração, com objetivo de melhorar a lipofilicidade e captação celular. Essas drogas são liberadas por um longo período de tempo através de poros localizados no revestimento polimérico do *stent* (Bowen et al., 2016).

O zotarolimus apresenta liberação mais rápida que os outros fármacos, cerca de 90% da droga são eluída no vaso-alvo em um período de sete dias, e completamente liberado nos primeiros trinta dias. Apesar de ser o agente antiproliferativo mais lipofílico e das baixas taxas de falência do vaso tratado, estudos demonstram uma perda luminal tardia superior aos demais fármacos. Já o antiproliferativo everolimus, apresenta uma meia-vida mais curta e uma maior biodisponibilidade, e apesar da liberação do fármaco ser mais lenta, onde 80% do fármaco são liberado em um período de 30 dias, esse agente apresenta uma cobertura mais

vertiginosa, trazendo uma endolização funcional mais efetiva se comparado as outras drogas (Silva et al., 2018).

Quando comparados aos *stents* de geração anterior, os dispositivos de segunda geração apresentam resultados superiores. Em um estudo retrospectivo realizado com 1460 pacientes, onde 718 portavam *stent* eluidor de everolimus e 742 *stent* eluidor de sirolimus foi realizada para verificar e comparar a segurança e eficácia dos *stents* de primeira e segunda geração cinco anos após o implante, e os resultados estão elucidados na tabela 1 (Yano, Horinaka, Watahiki, Watanabe & Ishimitsu, 2019).

**Tabela 1** - Resultados de cinco anos após o implante de *stents* farmacológicos de primeira e segunda geração em pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea.

<b>STENTS</b>	<b>TRL</b>	<b>RVA</b>	<b>IM</b>	<b>TS</b>	<b>ECAM</b>
<b>1ª Geração</b>	8,2%	9,0%	4,4%	3,9%	12,8%
<b>2ª Geração</b>	4,6%	5,0%	1,5%	1,2%	8,8%

Taxas de Revascularização da Lesão Alvo (TRL), Revascularização do Vaso-Alvo (RVA), Infarto do Miocárdio Recorrente (IM), Trombose de *Stent* (TS), Eventos Cardíacos Adversos Maiores (ECAM)

Fonte: Yano et al. (2019)

Nesse estudo é possível constatar que as taxas de eventos cardíacos adversos maiores, como trombose por *stent*, revascularização da lesão alvo e do vaso-alvo e infarto do miocárdio, foram significativamente menores no grupo que utilizava *stents* de segunda geração, apresentando melhores resultados clínicos. No entanto, não é possível determinar se as diferenças encontradas na eficácia e na segurança persistiram ao longo dos anos estudados.

Outros estudos apresentam dados que corroboram com os resultados acima descritos, onde através de uma análise de três estudos, no qual totalizou cerca de 1580 pacientes, subdivididos no uso das primeiras gerações de *stents* farmacológicos foi constatada uma redução considerável dos eventos de revascularização da lesão alvo com o uso dos dispositivos de segunda geração (14,2% *versus* 20,1%), como também uma redução significativa de episódios de trombose de *stent* (3,4% *versus* 6,1%) no seguimento de longo prazo, lhe conferindo uma superioridade aos demais *stents* farmacológicos na atual avaliação (De Luca et al., 2017).

É possível perceber que os *stents* farmacológicos de segunda geração foram eficazes e seguros no tratamento da cardiopatia isquêmica, pois à medida que proporcionaram um restabelecimento do fluxo sanguíneo, os casos de trombose tardia e muito tardia foram reduzidos. Apesar disso, ainda há espaços para melhorias, visto que episódios vasculares

adversos ainda são evidenciados, estando geralmente associados à concentração do fármaco no dispositivo e ao revestimento polimérico utilizado. Além disso, a utilização de materiais não biodegradáveis proporciona o surgimento de desordens orgânicas, como hipersensibilidade e processos inflamatórios, elevando as chances de desenvolvimento de eventos vasculares maiores.

### 3.3.3. *Stents* farmacológicos de terceira geração

A criação de um *stent* que apresente em sua plataforma um polímero com maior biocompatibilidade e degradabilidade, com uma melhor ação farmacológica é de grande contribuição para o tratamento da doença coronária, cujos benefícios principais podem-se incluir a redução dos eventos isquêmicos, diminuição de episódios de trombose, hipersensibilidade e efeitos adversos ou ainda uma redução da duração da terapia antiplaquetária após procedimento percutâneo (Akinapelli et al., 2017).

Nesse sentido, os *stents* farmacológicos de terceira geração foram desenvolvidos preservando as propriedades das gerações anteriores, mas utilizando novos materiais, plataformas e sistemas de entrega utilizando a tecnologia de polímeros biocompatíveis (bioabsorvíveis) na tentativa de proporcionar maior segurança ao paciente e melhor resultado clínico, através de um melhor gerenciamento dos efeitos adversos em longo prazo desencadeados pelo polímero residual após completa eluição do medicamento (Dalal, 2016).

Os *stents* farmacológicos de terceira geração apresentam plataforma com hastes de espessura reduzida, o que favorece uma diminuição significativa das lesões, bem como processos inflamatórios, proliferação neointimal e formação de trombos, reduzindo assim, o risco do desenvolvimento de infarto do miocárdio, e lhe confere um perfil de segurança e eficácia semelhantes aos *stents* de segunda geração (Torrado et al., 2018).

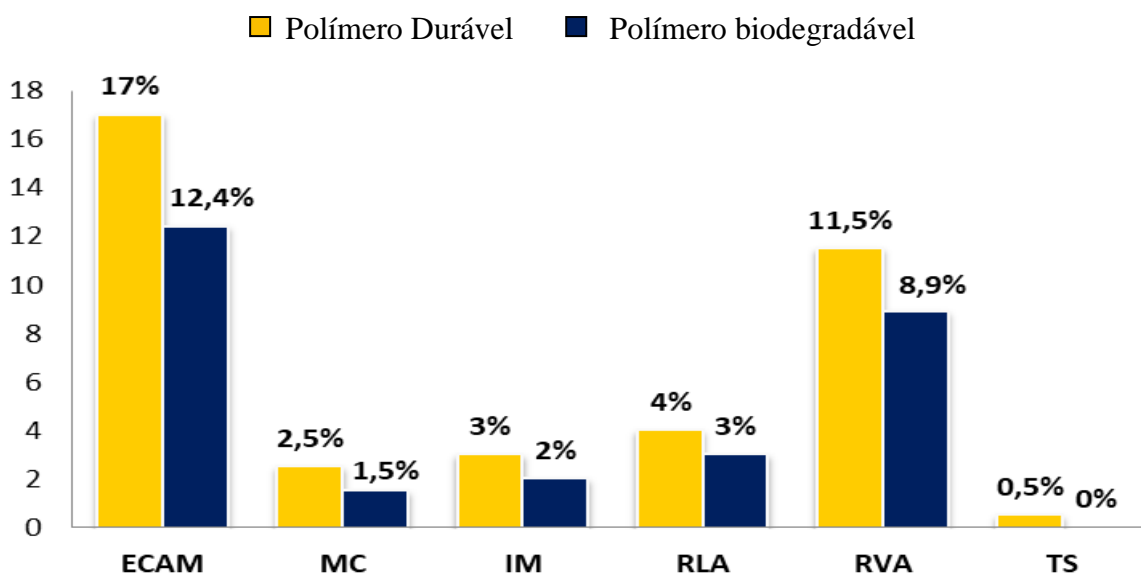
Os *stents* dessa geração utilizam novolimus e biolimus A9, fármacos antiproliferativos derivados do sirolimus, associados à uma base de aço inoxidável com dimensão de 60-119  $\mu$ , recoberta por um polímero biodegradável, onde após 3 a 4 meses de implantação esse polímero é inteiramente convertido em ácido lático, fazendo com que o esse *stent* perca a maior parte de seu revestimento e adquiria um perfil semelhante ao de um *stent* metálico (Silva et al., 2018).

O biolimus A9 é um análogo potencialmente lipofílico, o que lhe possibilita cruzar facilmente a membrana celular, com uma melhor captação pela parede do vaso coronariano, o que lhe confere rápidos efeitos terapêuticos e reduzida exposição sistêmica, acarretando em

um menor risco de imunossupressão e toxicidade. Já o novolimus, é um metabólito ativo, que proporciona eficácia em doses mais reduzidas, atingindo efeitos antiproliferativas em doses de 85 mcg e utilizando uma menor carga de polímero (Dalal, 2016).

Diversos ensaios tem analisado o desenvolvimento de eventos cardiovasculares com o uso de *stents* com polímeros bioabsorvíveis e permanentes. A figura 2 apresenta os resultados obtidos em um estudo realizado com 402 pacientes, desses, 202 receberam o *stent* com polímero bioabsorvível e o restante foi alocado no grupo que utilizava o dispositivo de polímero durável, com a finalidade de se avaliar os efeitos adversos cardiovasculares durante a utilização desses dispositivos (Zhang, Wang, Deng, Wang, Ge & Toft, 2016).

**Figura 2** - Resultados clínicos obtidos mediante acompanhamento de 5 anos em pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea com *stents* de polímero biodegradável e polímero durável.



Eventos Cardíacos Adversos Maiores (ECAM), Morte Cardíaca (MC), Infarto do Miocárdio (IM), Revascularização da Lesão Alvo (RLA), Revascularização do Vaso-Alvo (RVA), Trombose de *Stent* (TS).

Fonte: Zhang et al. (2016).

Por meio da análise desse estudo, observa-se que os *stents* farmacológicos, nos quais utiliza em sua composição o polímero biodegradável, apresentam taxas reduzidas de eventos vasculares adversos, como trombose de *stent*, infarto agudo do miocárdio, eventos cardíacos adversos maiores, além da redução de episódios de revascularização. Os resultados positivos encontrados possibilitam uma redução de processos inflamatórios e de reações de

hipersensibilidade, promovendo assim, um rápido reparo tecidual e menores chances de desenvolvimento de eventos vasculares adversos.

Os resultados descritos acima também foram evidenciados por Zhu, Zhou, Zhang, Li, Zhang & Song (2018), onde se pôde observar que *stents* farmacológicos com polímero biodegradável reduziram consideravelmente o risco de infarto do miocárdio (3,8%) em comparação com aqueles que utilizavam *stents* de polímero durável (4,8%). Embora os resultados dos ensaios clínicos iniciais tenham sido favoráveis a uma vantagem teórica oferecida pelos polímeros biodegradáveis na redução de eventos vasculares, na prática clínica, o risco de desenvolvimento de processos hemorrágicos e isquêmicos não apresentam diferenças relevantes (Nogic et al., 2018).

Dessa forma, deduz-se que a utilização de polímeros não é vantajosa quando se deseja diminuir os efeitos adversos vasculares desencadeados com o uso de *stents*. Portanto, apesar de ser uma técnica revolucionária, existe uma elevada complexidade em se obter um polímero com propriedades ideais e que apresente compatibilidade com os fármacos, bem como a capacidade de liberação da droga na quantidade e no tempo correto. Sendo assim, estudos de prática clínica mais avançados e de maior duração, são necessários.

#### **3.3.4. *Stents* farmacológicos de quarta geração**

Encontrar um polímero que atenda as especificações é de suma importância, visto que, o processo de cicatrização vascular depende da utilização de biomateriais compatíveis com o sistema imunológico, e que apresentem características compatíveis com o tecido vascular do indivíduo. Desse modo, diversos estudos concentram-se na pesquisa e desenvolvimento de novos *stents* revestidos com fármacos antiproliferativo e sem a presença de polímeros (Nogic et al., 2018).

Os *stents* farmacológicos de quarta geração também conhecidos como *stents* biorreabsorvíveis ou biodegradáveis, têm como objetivo principal a redução das respostas inflamatórias e do risco de reestenose através da utilização de uma plataforma composta por novos materiais poliméricos biocompatíveis e biodegradáveis, que proporcionam um suporte temporário à artéria, sem deixar material estranho durável após eluição da droga (Borhani, Hassanajili, Tafti & Rabbani).

As estruturas do *stent* biorreabsorvível são as mesmas que os demais *stents* farmacológicos. Contudo, na grande maioria a base de metal é substituída por uma malha composta de ácido poli-L-láctico, cuja degradação é realizada na medida em que a droga

(everolimus, paclitaxel, sirolimus), juntamente com o biolimus são eluidos na lesão alvo (Feinberg et al., 2017).

Os *stents* biodegradáveis precisam atender requisitos específicos para ser considerada segura e eficaz, sua fabricação deve ser precisa, com comportamento mecânico adequado, apresentando flexibilidade e rigidez radial. Além disso, esses dispositivos devem apresentar taxa de degradação com mínima toxicidade associada à rápida recuperação e endotelização vascular (Guerra, Cano, Rabionet, Puig & Ciurana, 2018).

A utilização desses dispositivos evita o surgimento de efeitos adversos como os encontrados pelo uso de implantes permanentes, além de permitir o reestabelecimento da morfologia e fisiologia normal do vaso, restaurando a motilidade, geometria vascular e tensão de cisalhamento, o que proporciona uma diminuição do tratamento antiplaquetário a longo prazo bem como uma redução nos números de intervenções (Buccheri & Capodanno, 2019).

Além disso, o uso de plataformas biorreabsorvíveis teoricamente é mais apropriado para o tratamento da doença coronária, visto que este mantém suas propriedades durante seis meses, permitindo não apenas revitalização arterial, mas também possibilita que outra reintervenção ou tratamento seja realizado na área lesionada, antes de passarem pelo processo de metabolização (Canfield & Totary-Jain, 2018).

Após a sua degradação, o produto final resulta em cadeias poliméricas de baixo peso molecular que são submetidas ao processo de biorreabsorção, a fim de reduzir os efeitos adversos, bem como as reações de defesa do organismo, e as partículas remanescentes participarão de um ciclo metabólico e descarte por meio dos rins ou pulmões (Borhani et al., 2018).

A asserção dos dispositivos biorreabsorvíveis foi que posteriormente a biorreabsorção da sua estrutura, o retrocesso da placa era efetivo, com preservação de futuros casos de revascularização, e por último, a erradicação de eventos adversos tardios, no entanto, estudo mais recentes relatam que esses dispositivos falharam em atingir tais objetivos (De Pommereau, Hemptinne, Varenne & Picard, 2018).

Em um estudo clínico multicêntrico, randomizado, controlado, com duração de 3 anos comparou os resultados de uma plataforma bioabsorvível com um *stent* metálico eluidor droga. Nesse estudo, o *stent* biorreabsorvível fracassou em atingir seu objetivo final, demonstrando uma perda luminal tardia de 37 milímetros, enquanto o dispositivo metálico apresentou perda de 25 milímetros. Além disso, o *stent* de quarta geração apresentou maiores valores no diâmetro de estenose (84% *versus* 72%) e taxas de infarto do miocárdio (8% *versus* 3%) em comparação ao dispositivo metálico (Serruys et al., 2017).



Kereiakes et al., (2017) também evidenciaram as poucas vantagens relacionadas ao uso dos *stents* de quarta geração. Em um ensaio com 2.008 pacientes com doença coronariana constatou elevadas taxas de lesão do vaso-alvo (13,4% *versus* 10,4%) e infarto do miocárdio (1,9% *versus* 0,6%) em pacientes que utilizavam dispositivos da quarta geração do que aqueles que faziam uso de *stents* metálicos eluidores de drogas. Resultados ainda mais preocupantes foram observados, altas taxas de reestenose e morte cardíaca foram evidenciadas entre os dispositivos biorreabsorvíveis (8,6%) em relação aos dispositivos farmacológicos com base de metal (5,9%).

Os episódios vasculares apontados nos diversos estudos podem estar interligados a uma limitação da haste do *stent*, visto que em uma lesão de alta complexidade pode levar a uma não acoplação e absorção da mesma, ocasionando uma degradação estrutural tardia. De forma que novas plataformas biorreabsorvíveis mais finas, constituídas de novos compostos biocompatíveis que apresentem maior resistência radial e reabsorção mais rápida, podem solucionar os problemas atualmente encontrados (Wykrzykowska et al., 2017).

Ainda que os resultados obtidos em relação à segurança e eficácia dos *stents* farmacológicos de quarta geração não tenham sido positivos como o esperado, a tecnologia utilizada em seu desenvolvimento não deve ser descartada, pois o modelo de *stents* bioabsorvíveis continua de grande interesse na área da intervenção coronária percutânea. Dessa forma, observa-se a necessidade de estudos que permitam uma melhor compreensão sobre as vantagens e limitações encontradas na utilização desses dispositivos, além dos procedimentos que são necessários para a redução dos efeitos vasculares adversos, como a trombose por *stent* e os processos de reestenose, principalmente a longo prazo.

### **3.4. Novas perspectivas**

A intervenção coronária percutânea por *stent* tem um impacto significativo no tratamento da doença coronária, e essa tecnologia é amplamente estudada e renovada, com o intuito de se conseguir uma alternativa amplamente segura e eficaz. Nesse sentido, estudos recentes trazem perspectivas direcionadas à *stents* biometálicos absorvíveis. Essa tecnologia utiliza de metais biocompatíveis, que são aqueles presentes no organismo, como, por exemplo, o Zinco (Zn), o que o torna um promissor material para o desenvolvimento de novos *stents* (El-Hayek et al., 2017).

Apesar de uma alternativa futura, para se alcançar todo o potencial dessas alternativas promissoras, é necessário conseguir complexas propriedades de biocompatibilidade, mecânica

necessária e degradação, levando em consideração que os produtos originados durante a metabolização sejam compatíveis com o ambiente vascular e atóxicos (Mostaed, Sikora-Jasinska, Drelich & Vedani, 2018).

O desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas para o manejo percutâneo da cardiopatia isquêmica com *stents* é norteado para garantir a segurança e eficácia, principalmente a longo prazo. Dessa forma o projeto de desenvolvimento de novos *stents* que sejam completamente bioabsorvíveis, com boa biocompatibilidade, com força radial adequada e com mínima inflamação tecidual, é um alvo a ser alcançado. Assim sendo, os resultados dessa nova tecnologia devem ser comprovados mediante estudos mais aprofundados e a longo prazo.

#### **4. Considerações Finais**

A intervenção coronária percutânea por *stent* modificou a área da cardiologia, e desde a sua implementação, continua sendo o alvo de intensas pesquisas e desenvolvimentos com o intuito de contornar as dificuldades atualmente encontradas nos procedimentos percutâneos com as alternativas já disponíveis.

Assim, novas opções de *stents* farmacológicos com bases mais sofisticadas, mais finas, polímeros biodegradáveis e mais biocompatíveis estão sendo desenvolvidos. No entanto, ainda utilizam os mesmos medicamentos não seletivos (derivados do sirolimus). Assim, observa-se a grande necessidade de novas alternativas antiproliferativas, que atue na prevenção dos processos de reestenose e inflamação, resguardando a integridade da camada endotelial, área essencial para a cicatrização vascular e prevenção de episódios de trombose e neoaterosclerose.

Atualmente poucas opções de fármacos com atividade antiproliferativa ou imunossupressora estão disponíveis para utilização nos dispositivos eluidores de drogas. Além disso, as opções de drogas aplicadas em elevadas concentrações podem estar relacionadas ao desenvolvimento de efeitos adversos locais. Dessa forma, direciona-se como sugestão para futuros trabalhos, a análise do uso de novas drogas antiproliferativas e/ou imunossupressoras, que possam ser empregadas no tratamento da cardiopatia isquêmica por *stents*, proporcionando a comparação entre a ação e a eficácia, destacando as contribuições oferecidas por essas alternativas terapêuticas.

## Referências

- Akinapelli, A., Chen, J. P., Roy, K., Donnelly, J., Dawkins, K., Huibregtse, B., & Hou, D. (2017). Current State of Bioabsorbable Polymer-Coated Drug-Eluting Stents. *Current Cardiology Reviews*, 13(2), 139–154.
- Alam, S. T., Ansari, A. Q., Urooj, S., & Aldobali, M. (2019). A Review based on Biodegradable and Bioabsorbable Stents for Coronary Artery Disease. In: Gupta, N., Grover, N. R., Piuri, V., Balas, V. A., & Liu, C. M. *Procedia Computer Science*, 354-359. Amsterdam: Elsevier.
- Bonaa, K. H., Mannsverk, J., Wiseth, R., Aaberge, L., Myreng, Y., Nygård, O., Nilsen, D. W., Kløw, N. E., Uchto, M., Trovik, T., Bendz, B., Stavnes, S., Bjørnerheim, R., Larsen, A. I., Slette, M., Steigen, T., Jakobsen, O. J., Bleie, O., Fossum, E., Hanssen, T. A. Norstent Investigators. (2016). Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. *The New England Journal Of Medicine*, 375(13), 1242–1252.
- Borhani, S., Hassanajili, S., Ahmadi Tafti, S. H., & Rabbani, S. (2018). Cardiovascular stents: overview, evolution, and next generation. *Progress In Biomaterials*, 7(3), 175–205.
- Bowen, P. K., Shearier, E. R., Zhao, S., Guillory, R. J., Zhao, F., Goldman, J., & Drelich, J. W. (2016). Biodegradable Metals for Cardiovascular Stents: from Clinical Concerns to Recent Zn-Alloys. *Advanced Healthcare Materials*, 5(10), 1121–1140.
- Buccheri, S., & Capodanno, D. (2019). Bioabsorbable stents: only bad news?. *European heart journal supplements: journal of the European Society of Cardiology*, 21(Suppl B), B28–B30.
- Canfield, J., & Totary-Jain, H. (2018). 40 Years of Percutaneous Coronary Intervention: History and Future Directions. *Journal Of Personalized Medicine*, 8(4), 33.
- Chhabra, L.; Zain, M. A., & Siddiqui, W. J. Coronary Stents. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing.

Colmenares, G., Agudelo, L., Quintero, Y., e Hoyos, L. (2017). Evolução dos stents coronarianos farmacológicos, da primeira à quarta geração. *CES Medicine*, 31 (2), 163-171.

Dalal A. (2016). Organ transplantation and drug eluting stents: Perioperative challenges. *World Journal Of Transplantation*, 6(4), 620–631.

De Luca, G., Smits, P., Hofma, S. H., Di Lorenzo, E., Vlachojannis, G. J., Van't Hof, A., van Boven, A. J., Kedhi, E., Stone, G. W., Suryapranata, H., & Drug-Eluting Stent in Primary Angioplasty (DESERT 3) cooperation (2017). Everolimus eluting stent vs first generation drug-eluting stent in primary angioplasty: A pooled patient-level meta-analysis of randomized trials. *International Journal Of Cardiology*, 244, 121–127.

De Pommereau, A., de Hemptinne, Q., Varenne, O., & Picard, F. (2018). Bioresorbable vascular scaffolds: Time to absorb past lessons or fade away?. *Archives Of Cardiovascular Diseases*, 111(4), 229–232.

El-Hayek, G., Bangalore, S., Casso Dominguez, A., Devireddy, C., Jaber, W., Kumar, G., Mavromatis, K., Tamis-Holland, J., & Samady, H. (2017). Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Comparing Biodegradable Polymer Drug-Eluting Stent to Second-Generation Durable Polymer Drug-Eluting Stents. *JACC. Cardiovascular Interventions*, 10(5), 462–473.

Feinberg, J., Nielsen, E. E., Greenhalgh, J., Hounscome, J., Sethi, N. J., Safi, S., Gluud, C., & Jakobsen, J. C. (2017). Drug-eluting stents versus bare-metal stents for acute coronary syndrome. *The Cochrane Database Of Systematic Reviews*, 8(8), CD012481.

Fischell, T. A., Balmuri, A., Agarwal, S., & Verhye, S. (2020). Integrated Stent Delivery System: A Next Generation of Stent Delivery and Drug-Eluting Stent. *Cardiovascular Revascularization Medicine: Including Molecular Interventions*, 21(2), 205–212.

Guerra, A. J., Cano, P., Rabionet, M., Puig, T., & Ciurana, J. (2018). 3D-Printed PCL/PLA Composite Stents: Towards a New Solution to Cardiovascular Problems. *Materials (Basel, Switzerland)*, 11(9), 1679.

Kereiakes, D. J., Ellis, S. G., Metzger, C., Caputo, R. P., Rizik, D. G., Teirstein, P. S., Litt, M. R., Kini, A., Kabour, A., Marx, S. O., Popma, J. J., McGreevy, R., Zhang, Z., Simonton, C., Stone, G. W., & ABSORB III Investigators (2017). 3-Year Clinical Outcomes With Everolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffolds: The ABSORB III Trial. *Journal Of The American College Of Cardiology*, 70(23), 2852–2862.

Kounis, N. G., Koniari, I., Roumeliotis, A., Tsigkas, G., Soufras, G., Grapsas, N., Davlourous, P., & Hahalis, G. (2017). Thrombotic responses to coronary stents, bioresorbable scaffolds and the Kounis hypersensitivity-associated acute thrombotic syndrome. *Journal Of Thoracic Disease*, 9(4), 1155–1164.

Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P., Clarke, M., Devereaux, P. J., Kleijnen, J., & Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000100.

Mostaed, E., Sikora-Jasinska, M., Drelich, J. W., & Vedani, M. (2018). Zinc-based alloys for degradable vascular stent applications. *Acta Biomaterialia*, 71, 1–23.

Nakamura, K., Keating, J. H., & Edelman, E. R. (2016). Pathology of Endovascular Stents. *Interventional Cardiology Clinics*, 5(3), 391–403.

Nogic, J., McCormick, L. M., Francis, R., Nerlekar, N., Jaworski, C., West, N., & Brown, A. J. (2018). Novel bioabsorbable polymer and polymer-free metallic drug-eluting stents. *Journal Of Cardiology*, 71(5), 435–443.

Pereira A.S.; Shitsuka, D. M.; Parreira, F. J.; Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica. In Colusso, P. R., Construção e validação de instrumentos e técnicas de coleta de dados (pp. 42-43). Santa Maria: UFSM, NTE.

Serruys, P. W., Chevalier, B., Sotomi, Y., Cequier, A., Carrié, D., Piek, J. J., Van Boven, A. J., Dominici, M., Dudek, D., McClean, D., Helqvist, S., Haude, M., Reith, S., de Sousa Almeida, M., Campo, G., Iñiguez, A., Sabaté, M., Windecker, S., & Onuma, Y. (2016). Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting

metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet (London, England)*, 388(10059), 2479–2491.

Shah P. K. (2019). Inflammation, infection and atherosclerosis. *Trends In Cardiovascular Medicine*, 29(8), 468–472.

Shi, H. T., Chu, H. X., Gu, W., Cai, X. Y., Guo, J. J., Ding, Z. G., Gao, W., Ma, L. L., Zhu, J. B., Liu, H. B., Huang, Z. Y., Wang, Q. B., Ge, J. B., & Wen, S. J. (2016). Second-generation versus first-generation drug-eluting stents in saphenous vein graft disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal Of Cardiology*, 214, 393–397.

Silva, G. B. G., Junior, J. R. C., Sousa, A., Sousa, J. E., & Abzaid, A. Drug-eluting stents: state-of-the-art. (2018). *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*, 28(1), 54-9.

Torrado, J., Buckley, L., Durán, A., Trujillo, P., Toldo, S., Valle Raleigh, J., Abbate, A., Biondi-Zoccai, G., & Guzmán, L. A. (2018). Restenosis, Stent Thrombosis, and Bleeding Complications: Navigating Between Scylla and Charybdis. *Journal Of The American College Of Cardiology*, 71(15), 1676–1695.

Wentzlaff, M., Senz, V., & Seidlitz, A. (2019). Evaluation of the suitability of a fluidized bed process for the coating of drug-eluting stents. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics: Verfahrenstechnik*, e.V, 139, 85–92.

Wu, J. J., Way, J., Roy, P., Yong, A., Lowe, H., Kritharides, L., & Brieger, D. (2018). Biodegradable polymer versus second-generation durable polymer drug-eluting stents in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *Health Science Reports*, 1(11), e93.

Wykrzykowska, J. J., Kraak, R. P., Hofma, S. H., van der Schaaf, R. J., Arkenbout, E. K., IJsselmuiden, A. J., Elias, J., van Dongen, I. M., Tijssen, R., Koch, K. T., Baan, J., Jr, Vis, M. M., de Winter, R. J., Piek, J. J., Tijssen, J., Henriques, J., & AIDA Investigators (2017). Bioresorbable Scaffolds versus Metallic Stents in Routine PCI. *The New England Journal Of Medicine*, 376(24), 2319–2328.

Yano, H., Horinaka, S., Watahiki, M., Watanabe, T., & Ishimitsu, T. (2019). Five-year outcomes after first- and second-generation drug-eluting stent implantation in all patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Journal Of Cardiology*, 74(2), 169–174.

Zhang, H., Wang, X., Deng, W., Wang, S., Ge, J., & Toft, E. (2016). Randomized clinical trial comparing abluminal biodegradable polymer sirolimus-eluting stents with durable polymer sirolimus-eluting stents: Nine months angiographic and 5-year clinical outcomes. *Medicine*, 95(38), e4820.

Zhu, P., Zhou, X., Zhang, C., Li, H., Zhang, Z., & Song, Z. (2018). Safety and efficacy of ultrathin strut biodegradable polymer sirolimus-eluting stent versus durable polymer drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized trials. *BMC Cardiovascular Disorders*, 18(1), 170.

#### **Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Bruno Wesley Ramalho Cirilo Ferreira – 35%

Anais Bezerra de Gusmão – 20%

Luara de Sousa Monteiro Duarte – 10%

Milena Bezerra Coutinho – 10%

Kalino Grangeiro Wanderley – 10%

Cibério Landim Macedo – 15%