

Análise comparativa entre stents coronarianos de segunda e terceira geração a partir dos estudos: EVOLVE, EVOLVE FHU, EVOLVE II e DESSOLVE II

Comparative analysis between second and third generation of coronary stents from the studies: EVOLVE, EVOLVE FHU, EVOLVE II and DESSOLVE II

Camila de Oliveira Parreira¹, Gabriel Veloso Cunha¹, Christine Brasil Guerra¹, Arthur Ney Alves Donato¹, Roberto José Bittencourt²

Resumo

O presente artigo tem como objetivo avaliar as evidências mais recentes a fim de estabelecer o valor prognóstico do uso de polímeros bioabsorvíveis – terceira geração - quando comparados aos stents tradicionais – segunda geração. A pesquisa inicial nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS retornou 374 artigos, dos quais foram selecionados ensaios clínicos randomizados publicados nos últimos 5 anos que atendessem ao objetivo desta revisão. Os estudos avaliados randomizaram um total de 2159 pacientes em mais de 10 países, com angina estável, instável ou comprovada isquemia silenciosa, com oclusão >50% e <100% do diâmetro do vaso, advinda de lesões menores que 28 a 34mm. A angioplastia foi realizada com técnica padrão, variando somente o material do stent farmacológico utilizado, sendo que os estudos EVOLVE e EVOLVE II avaliaram duas diferentes concentrações de Everolimus. Os dois estudos relataram menores índices de trombose *in situ* no grupo testado quando comparado ao grupo controle. O estudo EVOLVE relatou índices de 0%, 1,1% e 3,1% de infarto 30 dias após o procedimento, no grupo controle, dose total e ½ dose de Everolimus, respectivamente. Os índices de perda tardia de lúmen, reestenose no sítio do stent e morte cardíaca foram menores no grupo que recebeu o stent bioabsorvível em todos os estudos que analisaram essas variáveis. Quando avaliados de forma conjunta, os resultados dos ensaios clínicos demonstram que embora os índices de recanalização sejam semelhantes nos stents com polímeros bioabsorvíveis quando comparado aos stents convencionais, a ocorrência de trombose local, perda tardia do lúmen/reestenose e morte de etiologia cardiovascular são significativamente menores.

Palavras-chave: Cardiologia intervencionista; Stents; Stents farmacológicos; Stents bioabsorvíveis; Doença cardiovascular; Doença Arterial Coronariana.

1. Acadêmicos do curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília.

2. Médico Cardiologista. Professor doutor do programa de Graduação em Medicina da Universidade Católica de Brasília, Brasília-DF, Brasil.

E-mail do primeiro autor: camila.oparreira@gmail.com

Abstract

The purpose of this article is to evaluate the most recent evidence in order to establish the prognostic value between the use of bioabsorbable polymers - third generation - when compared to the traditional stents - second generation. The initial search in the databases PubMed, SciELO, and LILACS returned 374 articles, of which were selected randomized clinical trials published in the last 5 years, suitable for the purpose of this review. The studies evaluated randomized a total of 2159 patients in more than 10 countries with stable angina, unstable or silent ischemic heart disease, with occlusion > 50% and <100% of the vessel diameter, resulting in lesions smaller than 28 to 34mm. Angioplasty was performed using a standard technique, changing only the material of the drug-eluting stent, and the EVOLVE and EVOLVE II studies analysed two different concentrations of Everolimus. Both studies reported lower rates of *in situ* thrombosis in the tested group when compared to the control group. The EVOLVE study reported rates of 0%, 1,1% and 3,1% of infarct 30 days after the procedure in the control group, total dose and ½ dose of Everolimus, respectively. The rates of late lumen loss, stent restenosis, and cardiac death were lower in the group that received the bioabsorbable stent in all studies that analyzed these variables. When analyzed together, clinical trial results demonstrate that, although recanalization rates are similar in bioabsorbable polymer stents when compared to conventional stents, the occurrence of local thrombosis, late lumen loss/restenosis, and cardiac death are significantly lowered.

Keywords: Cardiology; Stents; Drug-eluting stents; Bioabsorbable stents; Cardiovascular disease; Coronary artery disease.

Introdução

A aterosclerose é definida pela oclusão vascular, parcial ou total, associada a um processo inflamatório com depósitos lipídicos. As placas ateroscleróticas podem levar à isquemia miocárdica em função da estenose vascular. A angina estável e a instável, assim como o infarto agudo do miocárdio (IAM), estão entre os processos mais comumente associados ao acometimento de artérias coronarianas¹.

As doenças cardiovasculares são as principais causas de morte e incapacidade ao redor do mundo, sendo a doença arterial coronariana (DAC) responsável por uma considerável parcela dos casos.² No levantamento epidemiológico mais recente publicado pela *American Heart Association*,³ é referido que a recorrência fatal aguda de DAC ocorre em 36% daqueles com episódios prévios adequadamente tratados.

Apesar de os fatores de risco para a DAC serem plenamente conhecidos, e as estratégias de prevenção serem mais eficazes que o tratamento, ainda assim é comum a necessidade de intervenções emergenciais. Nesse sentido, a introdução da angioplastia foi um evento-chave na cardiologia.⁴

A técnica de angioplastia foi descrita pela primeira vez por Andreas Grützig em 1974 na *Medical Policlinic* da *University of Zürich*, que consiste na dilatação mecânica de uma estenose arterial por meio de um cateter com ponta de balão para fins de manutenção da patência do vaso. Mais recentemente passou a ser denominada como intervenção coronariana percutânea e é considerada como uma importante alternativa terapêutica para o tratamento do IAM e oclusões arteriais em membros inferiores.⁵

Na tentativa de manter a patência do vaso, foram desenvolvidos dispositivos mecânicos que permitam que resultados mais proeminentes e duradouros sejam obtidos com a angioplastia. Os stents de metal puro foram os primeiros a serem utilizados: os “*stents de primeira geração*”. Essas estruturas mantinham a patência da artéria a ser reperfundida às custas uma intensa reação inflamatória, de forma a induzir hiperplasia e a consequente reoclusão vascular⁶.

Os stents com eluição de fármacos (“*segunda geração*”) foram apresentados como alternativas aos stents de primeira

geração com o intuito de reduzir os índices de reestenose. São caracterizados pela presença de um revestimento com liberação lenta de fármacos antiproliferativos, tais como everolimus, o sirolimus ou o paclitaxel. Apesar das menores taxas de reclusão, estas ainda continuaram importantes adversidades devido à indução de reações inflamatórias e proliferativas crônica.⁴

Para fins de maior segurança e melhor desfecho clínico, foram projetados stents constituídos por polímeros bioabsorvíveis: os “*stents de terceira geração*”. Essas estruturas foram desenvolvidas com o objetivo de permanecer no leito vascular por tempo suficiente para realizar a manutenção do diâmetro vascular, mas não pelo intervalo necessário para induzir uma importante reação proliferativa e reestenótica da artéria em questão.⁶ Adicionalmente, essa tecnologia incorpora características da geração anterior de stents, realizando a eluição de princípios ativos antiproliferativos.⁷

Considerando a intensa busca pelo desenvolvimento de dispositivos que possuam menores índices de complicações e melhor desfecho clínico a médio-longo prazo, além da mobilização de entidades internacionais acerca da nova geração de stents bioabsorvíveis, o objetivo do presente estudo é avaliar as evidências mais recentes a fim de estimar o valor prognóstico do uso de polímeros

bioabsorvíveis quando comparados aos stents de segunda geração.

Conflitos de interesses

Os autores declaram não haver quaisquer conflitos de interesses associados às informações apresentadas neste artigo

Metodologia

A pesquisa inicial realizada, realizada em fevereiro de 2017, nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS com as palavras-chave “*stents*” e “*bioabsorbable*”, atreladas pelo operador booleano “AND”, retornou um total de 364 artigos, dentre os quais 170 foram

publicados nos últimos 5 anos, 102 realizados em seres humanos e 19 se enquadravam na categoria ensaios clínicos randomizados. Não foram aplicadas restrições em relação à origem (tese, dissertação etc.) ou idioma de publicação. Foi realizada a leitura do resumo de todos os ensaios clínicos, de forma a selecionar aqueles com temática e metodologia pertinentes aos objetivos desta revisão, conforme detalhado na Figura 1. Desta maneira, após aplicação os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados quatro ensaios clínicos para análise nesta revisão de literatura.

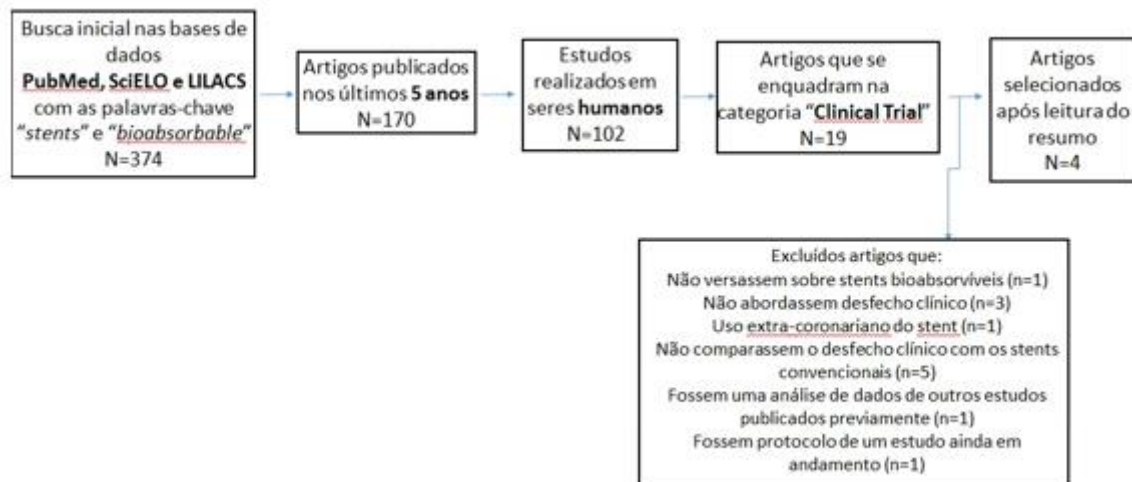


Figura 1 Algoritmo adotado para a busca e seleção de artigos na a elaboração desta revisão

Resultados

Os quatro estudos avaliados (EVOLVE, EVOLVE FHU, EVOLVE II e DESSOLVE II) randomizaram um total de 2159 pacientes em contexto multicêntrico, com angina estável, instável ou comprovada isquemia silenciosa, com oclusão >50% e <100% do diâmetro do vaso. A angioplastia foi realizada com técnica padrão, variando somente o material do stent farmacológico utilizado. Informações-chave sobre os estudos foram resumidas na Tabela 1 e discutidas detalhadamente no texto subsequente.

No estudo EVOLVE, Meredith *et. al*⁸ realizaram uma análise prospectiva, multicêntrica, em caráter duplo-cego e randomizada, que comparou a eficácia e a biossegurança entre o stent bioabsorvível SYNERGY e o stent de segunda geração PROMUS com duas diferentes doses de everolimus. Para tal foram incluídos 291 pacientes, com idade igual ou acima a 18 anos, portadores de lesões isquêmicas ou doenças arteriais coronarianas sintomáticas. Foram selecionadas lesões com extensão ≤ 28 mm em coronárias com diâmetro entre 2,25 e 3,5mm. Outros fatores de inclusão considerados foram estenose maior ou igual a 50% do diâmetro do vaso e a ausência de oclusão coronariana

completa. Excluíram-se aqueles que haviam tido infarto recente do miocárdio, lesões por reestenose ou localizadas na artéria coronária esquerda, presença de trombo em vaso alvo e injúria com diâmetro maior do que 2 mm no ramo lateral coronário. Pacientes foram randomizados de forma a receber o PROMUS (grupo controle), o SYNERGY (38 μ g a 179 μ g de everolimus) e o SYNERGY meia dose (19 μ g a 90 μ g de everolimus), na proporção 1:1:1.

O procedimento foi realizado por meio de angioplastia padrão, de forma a utilizar stents com diâmetro entre 2,25 e 3,5mm e comprimento de 8,20 e 32,0 mm, a fim de impactar toda a lesão com um único stent. A anticoagulação foi realizada por meio do uso de heparina não fracionada, enoxaparina e bivalirudina. Para os pacientes que não receberam estas medicações 72h antes do início da revascularização, houve administração de aspirina e clopidogrel, ambos em posologia de 75 mg/dia. O ácido salicílico teve uso indicado por tempo indeterminado, ao passo que o inibidor de ADP foi indicado por pelo menos 6 meses, para todos os pacientes, após o implante do dispositivo e por 12 meses para os não possuintes de risco de sangramento

Tabela 1: Descrição dos trabalhos e resumo dos desfechos clínicos relatados pelos estudos avaliados.

Todos os estudos se caracterizavam como Ensaios Clínicos Randomizados Multicêntricos

	MEREDITH, I.T. et. al (2012) ⁸	MEREDITH, I.T. et. al (2013) ⁹	KEREIAKES, D.J. et. al (2015) ¹⁰	WIJNS, W. et. al (2015) ¹¹
Estudo	EVOLVE	EVOLVE FHU	EVOLVE II	DESSOLVE II
Número de pacientes	291	291	1684	184
Locais de realização do estudo	Europa, Austrália e Nova Zelândia	Europa, Nova Zelândia e Austrália	América do Norte, Europa, Austrália, Nova Zelândia, Japão e Singapura	Europa e Nova Zelândia
Comparação	PROMUS vs. SYNERGY* vs. SYNERGY* ½ dose de everolimus (1:1:1)	PROMUS vs. SYNERGY* vs. SYNERGY* com meia dose de everolimus (1:1:1)	PROMUS vs. SYNERGY* (1:1)	APSES* (MiStent*) vs. ZES (Endeavor) (2:1)
Desfecho Anatomo/Clínico	<ul style="list-style-type: none"> • Trombose <i>in situ</i> não relatada em nenhum dos grupos • Maiores índices de reinfarto 30 dias após no Synergy* ½ (3,1%) e Synergy* (1,1%) que no Promus (0%) • Reestenose 6 meses após relatada somente no grupo PROMUS (3,2%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sem diferenças significantes (p<0,05) entre os grupos nos índices de falha de lesão-alvo ou mortalidade geral, 24 meses após o procedimento. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sem diferenças significantes (p<0,05) entre os grupos nos índices de falha de lesão-alvo, morte de etiologia cardiovascular ou trombose <i>in situ</i>, 12 meses após o procedimento. • Relatado significativo maior sucesso técnico durante o procedimento no grupo SYNERGY* quando comparado ao PROMUS (98,3% vs. 96,9%; p=0.04) 	<ul style="list-style-type: none"> • Menores índices de mortalidade cardiovascular, 9 meses após, no MiStent* (0,9%) quando comparado ao Endeavor (1,7%) • Menores índices de perda tardia de lúmen (0.27±0.46 mm 98,3%) vs. 0.58±0.41 mm; P<0.001) e maiores valores de “menor diâmetro do vaso” (2.58±0.53mm vs. 2.28±0.51mm; P<0.001) no grupo MiStent*, quando comparado ao Endeavor. • Sem diferenças significantes nos índices de reestenose 9 meses após o procedimento

*Stent composto por polímero bioabsorvível

Acompanhamentos clínicos foram agendados para 30 dias, 6 meses, 9 meses e de 1 a 5 anos.

Após 30 dias de início do estudo, foi verificada falha da lesão alvo em 0%, 1,1% e 3,1% dos pacientes com o PROMUS, SYNERGY e o SYNERGY meia dose, respectivamente. Os valores de perda tardia de lúmen, 6 meses após o procedimento, foram mensurados por meio de angiografia coronariana, de forma a obter 0,15 a 0,34 mm para o PROMUS, 0,10 a 0,25 mm para o SYNERGY e 0,13 a 0,26 para os com meia dose de everolimus. A falha na revascularização da artéria alvo obteve índices de 6,1% nos pacientes que utilizaram PROMUS, 3,2% nos quais o uso se deu por meio do SYNERGY e 2,1% relativo ao SYNERGY meia dose. O estudo em questão relata a não identificação de sítios de trombose ou morte de etiologia cardiovascular em nenhum dos grupos no acompanhamento de 6 meses.

Meredith *et. al*⁹ realizaram um estudo semelhante, denominado EVOLVE FHU com o objetivo de comparar o uso do stent bioabsorvível com everolimus (SYNERGY) com o dispositivo de implantação permanente com eluição de everolimus (PROMUS). Trata-se de um ensaio clínico multicêntrico, com cegamento simples, randomizado com

PROMUS, SYNERGY e SYNERGY meia dose na proporção de 1:1:1. Foi realizado com 291 pacientes submetidos a angioplastia com técnica padrão e acompanhados durante 2 anos.

Após 1 ano de estudo relatou-se a observação de 5,1% de falha na lesão alvo com o uso de PROMUS, 4,4% com SYNERGY e 4,2% com SYNERGY meia dose. Ademais, não foram relatadas diferenças significativas nas demais variáveis estudadas no período referido, tais como infarto, morte ou necessidade de revascularizações sucessivas.

De forma conseguinte, 2 anos após o início da observação clínica, Meredith *et. al*⁹ referiram a presença de 6,1% de falha na lesão alvo em pacientes com uso de PROMUS, bem como 5,5% e 5,2% com uso de SYNERGY e SYNERGY meia dose, respectivamente. De forma semelhante ao acompanhamento anterior, não foram relatadas diferenças significativas no que tange à mortalidade, ocorrência de IAM, e necessidade de revascularizações sucessivas.

O estudo EVOLVE II realizado por Kereiakes *et. al*¹⁰ constou-se de um ensaio clínico controlado, multicêntrico com finalidade de comparar o uso do stent bioabsorvível (SYNERGY) com o permanente (PROMUS), randomizado em proporção 1:1. Dessa maneira, foi realizada intervenção

percutânea coronariana padrão com 1684 pacientes, com idade igual ou superior a 18 anos, os quais possuíam doença coronariana estável ou síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST. Foram incluídas lesões-alvo com extensão ≤ 34 mm em artérias coronárias com diâmetro entre 2,25 e 4,0 mm. Outros critérios de inclusão foram estenose maior ou igual a 70% ou entre 50 a 70% do diâmetro do vaso sanguíneo, elevação de biomarcadores cardíacos e isquemia cardíaca evidente. Foram excluídos pacientes com recente infarto com elevação do segmento ST, oclusão crônica de coronárias, lesões por reestenose ou localizadas na artéria coronária esquerda.

Foi realizada terapia antiagregante com aspirina após o procedimento por pelo menos 6 meses em todos os pacientes e por 12 meses naqueles com baixo risco de sangramento. Os indivíduos do estudo em questão foram agendados para acompanhamento clínico após 30 dias, 6 meses, 12 meses, 18 meses e de 2 a 5 anos.

Após 12 meses de observação foram descritas taxas de falha na lesão alvo de 6,7% e 6,5% dos pacientes submetidos ao implante dos dispositivos SYNERGY e PROMUS, respectivamente. Foram observados eventos de trombose *in situ* em 0,4% e 0,6% dos pacientes com SYNERGY e com PROMUS, respectivamente. Quanto à morte de etiologia cardiovascular, o índice foi de 0,9% nos

pacientes que utilizaram PROMUS para 0,5% nos com uso de SYNERGY. A taxa de recanalização de 3,8% e 3,6% no uso de SYNERGY e PROMUS, respectivamente.

No estudo prospectivo, multicêntrico, com cegamento simples, publicado por Wijns *et. al*¹¹ denominado DESSOLVE II foram comparados o stent bioabsorvível com eluição de sirolimus (APSES - MiStent) com o stent com eluição de zotarolimus (ZES - Endeavor). Para tal, foram selecionados 184 pacientes com idades entre 18 e 85 anos, randomizados na proporção 2:1, para uso de APSES ou ZES, respectivamente. Foram incluídos no trabalho os portadores de isquemia miocárdica silenciosa, angina estável ou instável classe I-IV documentada. Outros fatores de inclusão foram estenose maior ou igual a 50% do diâmetro vascular com lesão entre 2,5 e 3,5 mm de diâmetro. Foram excluídos casos de oclusão total do lúmen, lesões com trombose massiva, localização da lesão em bifurcações arteriais ou vasos demasiadamente tortuosos.

Os pacientes foram submetidos à angioplastia padrão e acompanhamento próximo por 9 meses após o procedimento. Todos participantes do estudo receberam terapia antiplaquetária composta por aspirina e clopidogrel. Foi agendado acompanhamento clínico para 30 dias após a implantação do dispositivo, 6, 9 meses e 1 vez anualmente durante 5 anos.

Após 9 meses de realização do procedimento, Wijns *et. al*¹¹ referem menor ocorrência de perda tardia do lúmen no grupo que recebeu o stent APSES, com 0,27 a 0,46 mm contra 0,58 a 0,41 mm naqueles em que a reperfusão foi realizada por ZES. Os dois grupos apresentaram baixos índices de trombose *in situ*, mas sem diferenças significativas. Os dados de morte por etiologia cardiovascular em pacientes com o uso de APSES foram de 0,9% enquanto os com o uso de ZES obtiveram taxas de 1,7%. A falha na lesão alvo ocorreu em 3,4% dos pacientes em uso de APSES e 5,0% dos que utilizaram ZES.

Discussão

Quando analisada a perda tardia do lúmen no estudo EVOLVE, esta foi menor no grupo que utilizou o SYNERGY do que para o grupo controle (PROMUS). Nesse sentido, os pacientes que utilizaram SYNERGY obtiveram uma menor perda de lúmen (0,10 a 0,25 mm) 6 meses após o procedimento. O estudo DESSOLVE II também demonstrou menores perdas para os pacientes que fizeram uso do stent bioabsorvível (APSES).

O estudo EVOLVE relata que houve maior valor de falha na revascularização da artéria alvo nos pacientes submetidos ao uso de PROMUS (6,1%) do que os que utilizaram SYNERGY (3,2%) e SYNERGY meia dose (2,1%). O EVOLVE II complementa tal dado demonstrando que 3,8% dos pacientes com

SYNERGY obtiveram sucesso na revascularização coronariana.

A redução significativa nos índices de falha na revascularização quanto ao uso do SYNERGY pode indicar um bom prognóstico para o paciente portador de doenças isquêmicas sintomáticas. Isto pode ser observado por meio da comprovação da segurança e eficácia do SYNERGY no uso em pacientes portadores de doenças coronarianas pode ser realizada por meio da observação do índice de melhora clínica deste ser superior (2,6%) ao PROMUS (1,7%), conforme encontrado pelo estudo EVOLVE II.

O EVOLVE relatou maior falha de lesão alvo nos pacientes que receberam PROMUS (6,1%) em relação àqueles que utilizaram SYNERGY (4,3%) ou SYNERGY meia dose (5,2%). O EVOLVE FHU e o DESSOLVE II referem índices semelhantes, uma vez que foram relatadas maiores taxas para os pacientes que receberam PROMUS (6,1%) e ZES (5,0%), respectivamente. Entretanto, o estudo EVOLVE II não apresentou diferenças significantes pertinentes a esta variável, com índices de 6,7% (SYNERGY) e 6,5% (PROMUS).

No estudo EVOLVE não houve indicativas clínicas de trombose e o DESSOLVE II relata baixos índices para ambos os dispositivos utilizados. Porém, no EVOLVE II, observou-se uma menor frequência de casos de trombose no stent

quando utilizado o SYNERGY (0,4%) do que com o PROMUS (0,6%).

Foi observado um menor número de casos de morte por etiologia cardiovascular quando utilizado SYNERGY do que com PROMUS nos pacientes do estudo EVOLVE II. O EVOLVE FHU não relatou diferenças significativas nessa variável. No estudo EVOLVE não houve casos de morte por etiologia cardiovascular em nenhum dos grupos avaliados. Ademais, tal índice do DESSOLVE II foram maiores nos pacientes que utilizaram ZES (1,7%) do que nos que foram submetidos ao uso de APSES (0,9%).

Conclusão

Quando avaliados de forma conjunta, os resultados dos ensaios clínicos demonstram que embora os índices de recanalização sejam semelhantes nos stents com polímeros bioabsorvíveis quando comparado aos stents convencionais, a ocorrência de trombose local, perda tardia do lúmen/reestenose, falha na revascularização da artéria-alvo, e morte de etiologia cardiovascular são significativamente menores.

Há de se ressaltar que não houve uniformidade nas características anatômicas das artérias coronárias e no tempo de uso de antiagregante plaquetários, podendo representar limitação na análise entre os grupos selecionados.

Todavia, tais resultados foram suficientes para que a tecnologia de stents bioabsorvíveis fosse elencada, pela *Cleveland Clinic*, entre as principais inovações médicas de 2017,¹² e aprovação pelo *U.S. Food and Drugs Administration* (FDA) do primeiro stent bioabsorvível para uso coronariano em 2016.

Apesar dos resultados promissores em ambientes controlados de ensaios clínicos, deve ser considerado o fato que são dispositivos são extremamente novos no mercado, com estudos de farmacovigilância em andamento. Nesse sentido, ainda se presencia a necessidade da ampliação dos estudos, tanto na quantidade de pacientes a serem estudados, quanto na ênfase nos desfechos clínicos, em especial, a mortalidade cardiovascular, assim como na análise do custo-benefício.

Referências

1. Libby P. Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy. *N Engl J Med*. 2013; 368 (21): 2004-2013.
2. Nabel EG, Braunwald E. A Tale of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2012; 366 (1): 54-63.
3. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics - 2017 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135: e360-e377.

4. Stefanini GG, Holmes Jr DR. Drug-Eluting Coronary-Artery Stents. *N Engl J Med*. 2013; 368 (3): 254-265.
5. Barton M, Grüntzig J, Hussman M, Rösch J. Ballon angioplasty – the legacy of Andreas Grüntzig, M.D. (1939-1985). *Vascular Medicine*. 2014; 1 (15): 1-25.
6. Ho MY, Chen CC, Wang CY, Chang SH, Hsieh MJ, Lee CH, et al. The Development of Coronary Artery Stents: From Bare Metal to Bio-Reabsorbable Types. *Metals*. 2016; 6 (168): 1-15.
7. U.S Food and Drug Administration – FDA. FDA Approves first absorbable stent for coronary artery disease. [acesso em 23 jun 2017]. Disponível em: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm509805.htm>
8. Meredith IT, Verheye S, Dubois CL, Dens J, Fajadet J, Carrié D, et al. Primary Endpoint Results of the EVOLVE Trial. *JACC*. 2012; 59 (15): 1362 – 1370.
9. Meredith IT, Verheye S, Weissman NJ, Barragan P, Scott D, Chávarri MV, et al. Six-month IVUS and two-year clinical outcomes in the EVOLVE FHU trial: a randomised evaluation of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting stent. *Euro Intervention*. 2013; 9: 308-315.
10. Kereiakes DJ, Meredith IT, Windecker S, Jobe RL, Mehta SR, Sarembock IJ, et al. Efficacy and Safety of a Novel Bioabsorbable Polymer-Coater, Everolimus-Eluting Coronary Stent – The EVOLVE II Randomized Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015; 8 (e002372): 1-8.
11. Wijns W, Vrolix M, Verheye S, Schoors D, Slagboom T, Gosselink M, et al. Randomised study of a bioabsorbable polymer-coated sirolimus-eluting stent: results of the DESSOLVE II trial. *Euro Intervention*. 2015; 10: 1383-1390.
12. Cleveland Clinic Innovations. Top 10 Medical Inventions. [acesso em 30 jun 2017]. Disponível em: <http://innovations.clevelandclinic.org/Summit/Top10MedicalInnovations/Top10for2017.aspx>