
ESCOLHA DO MELHOR STENT NA ATUALIDADE

AMANDA G. M. R. SOUSA
J. EDUARDO SOUSA

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Endereço para correspondência:

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – 14º andar – Ibirapuera – CEP 04012-909 – São Paulo – SP

Desde 2002, estão disponíveis, para uso clínico, no Brasil e em vários países do mundo, os stents com liberação de sirolimus (Cypher®) e de paclitaxel (Taxus®).

Esses instrumentais foram primeiramente testados, em nosso Serviço, em pacientes que constituíam o Registro FIM (“First in Man”), cujas avaliações seqüenciais de 4 meses, 12 meses, 24 meses e 48 meses foram de grande impacto, pela observação da importante e mantida redução da reestenose na evolução tardia.

O stent liberador de paclitaxel (Taxus®) foi introduzido no mercado cerca de um ano após, mostrando, igualmente, bons resultados clínicos e excelente aceitação por parte dos intervencionistas.

Até o momento, dispomos de seis estudos comparativos entre Cypher® e Taxus® (TAXI, REALITY, SIRTAX, CORPAL, ISAR-DIABETES e ISAR-DESIRE), cujos resultados foram divulgados a partir de setembro de 2004. Desses estudos, os dois que recrutaram o maior número de casos foram o REALITY (n = 1.353; 1.911 lesões) e o SIRTAX (n = 1.012; 1.601 lesões). O stent com sirolimus produz maior inibição da hiperplasia neo-intimal que o stent com paclitaxel, por qualquer das variáveis avaliadas: diâmetro mínimo da luz tardio; porcentual de estenose do diâmetro tardio; perda tardia; e ganho líquido. Mas isso não se traduziu, no estudo REALITY, em benefício, nem em termos de reestenose angiográfica (que foi de 7,0% [Cypher®] vs. 8,3% [Taxus®]; p = NS) nem em termos de revascularização da lesão-alvo (que foi de 5,0% [Cypher®] vs. 5,4% [Taxus®]; p = NS). Pelo contrário, no SIRTAX foram registradas diferenças significantes tanto na reestenose angiográfica (6,7% vs. 11,9%; p = 0,01) como na revascularização da lesão-alvo (4,8% vs. 8,3%; p = 0,01) em favor do Cypher®.

Os demais estudos comparativos também não nos auxiliam em definitivo, pois ou lidam com populações menos complexas (TAXI) ou não refletem realidades multicêntricas (ISAR-DIABETES, ISAR-DESIRE). Mostram, é verdade, que quanto mais complexas as populações tratadas parece que a diferença em termos de supressão neo-intimal (perda tardia) se faz sentir em favor do Cypher®, quando se analisa tanto a reestenose como os desfechos clínicos (entre eles a revascularização da lesão-alvo e os eventos maiores). Contudo, a verdade cientificamente demonstrável de superioridade ou equivalência ainda não se fez presente.

Palavras-chave: stent, trombose, stent farmacológico, reestenose.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2007;1:11-9)
RSCESP (72594)-1634

INTRODUÇÃO

Em três décadas, sucederam-se, na Cardiologia Intervencionista, três eras: a dos balões (1977-1994), a dos stents (1994-2002) e a dos stents farmacológicos (2002 em diante). A razão dessa sucessão foi a busca da superação das limitações da revascularização percutânea, que, na era dos balões, eram de pelo menos quatro naturezas e de prevalência elevada:

- reestenose coronariana;
- oclusão aguda;
- lesão residual > 20%; e
- dificuldade de abordagem das lesões de alta complexidade.

Já no final da década de 1980, passaram a ser concebidos e testados novos instrumentais, como as aterotomias, a angioplastia com *laser* e as endopróteses coronarianas, dentre os mais aceitos. Foram, contudo, os stents que demonstraram de maneira convincente sua superioridade em relação aos balões, em particular na redução da reestenose angiográfica à metade e da reestenose clínica (revascularização da lesão-alvo) em cerca de 30%.

Numa fase inicial, ainda à ocasião dos estudos STRESS-I¹ e BENESTENT-I², a aplicação clínica ampla dos stents era limitada pelo fato de que a oclusão do vaso tratado, em decorrência da trombose da prótese, se situava entre 5% e 10%, a despeito do criterioso e complexo protocolo antitrombótico adjunto. Entretanto, com o evoluir das investigações, observou-se que com a melhoria dos aspectos técnicos do implante, particularmente a introdução de pós-dilatação com altas pressões e a monitoração do resultado final com o ultra-som intracoronariano ou a angiografia coronariana quantitativa, seria possível obter redução expressiva desse fenômeno³. De fato, com o implante ótimo e o protocolo antiplaquetário associando ácido acetilsalicílico e tienopiridínico, em casos eletivos, verificou-se queda da oclusão aguda e da oclusão subaguda para níveis de até 0,6%, conforme o estudo STARS⁴.

Desde o final da década de 1990, os stents passaram a ser a intervenção percutânea de escolha, tendo atingido, no Brasil, mais de 85% de penetração a partir de 2000, quando o Sistema Único de Saúde (SUS-MS) passou a subvencioná-los.

O ADVENTO DOS STENTS FARMACOLÓGICOS

O uso crescente desses stents coronarianos, que rapidamente chegaram ao patamar de um milhão de unidades implantadas por ano, verificou-se não só na América Latina, mas em todo o Mundo Ocidental, assim como na região Pacífico-Asiática.

Pela sua capacidade de tratar lesões mais complexas, com resultados de melhor qualidade que os balões, os stents proporcionaram a ampliação das indicações das intervenções percutâneas para inúmeros grupos de pacientes e de lesões, até então não abordados pela técnica percutânea. Entretanto, o acúmulo das experiências foi colocando em destaque o fato de que, ainda que menor que a obtida com os balões, a reestenose se situava em níveis superiores ao que se podia desejar, em particular para os diabéticos, para os portadores de vasos pequenos e de lesões longas, e para os pacientes multiarteriais.

Essa insatisfação clínica suscitou a continuação da busca por novas soluções. Primeiramente, já na fase da biologia molecular, investigaram-se, com mais profundidade, as bases celulares e moleculares da reestenose, que passou a ser mais bem entendida que no passado. A seguir, a proposição de novas opções abriu inúmeras linhas de pesquisa clínica, para testar novas modalidades de tratamento anti-reestenótico.

Assim, potentes fármacos antiplaquetários, anti-inflamatórios e antiproliferativos foram avaliados sem êxito ou com resultado de pouca expressividade clínica. A radiação não-ionizante (frio, calor, ultra-som) e a ionizante (braquiterapia, com as radiações β e γ) também foram aplicadas, sem resposta amplamente satisfatória⁵⁻⁷. Paralelamente, contudo, surgia uma nova biotecnologia, altamente sofisticada, que passou a ser testada em humanos, após uma série de observações pré-clínicas bem-sucedidas em animais de experimentação: os stents liberadores de sirolimus (Cypher®).

Esses instrumentais foram primeiramente testados, em nosso Serviço, em pacientes que constituíam o Registro FIM (“First in Man”), cujas avaliações seqüenciais de 4 meses, 12 meses, 24 meses e 48 meses foram de grande impacto, pela observação da importante e mantida redução da reestenose na evolução tardia⁸⁻¹¹.

Estudos randomizados, comparando os stents não-revestidos aos farmacológicos, confirmaram a ação anti-reestenótica destes últimos e o grande efeito clínico já se pôde observar, a partir de 2002, quando foram liberados para a prática rotineira^{12,13}.

NOVOS STENTS FARMACOLÓGICOS

O stent liberador de paclitaxel (Taxus®) foi introduzido no mercado cerca de um ano após, mostrando, igualmente, bons resultados clínicos e excelente aceitação por parte dos intervencionistas¹⁴⁻¹⁶. Ao lado do Cypher®, o Taxus® reúne a maior experiência acumulada, até mais recentemente, quando novas modalidades de stents farmacológicos passaram a ser oferecidas, a partir

de 2005. Estes, contudo, sem um seguimento evolutivo suficientemente longo, não possibilitam ainda comparações com os da primeira geração, que permanecem como os mais amplamente avaliados e dos quais mais se conhece o desempenho.

ESCOLHA DO MELHOR STENT CORONARIANO

O início de 2007 reúne um cenário peculiar no País. Enquanto nas instituições públicas, por falta de subvenção do Ministério da Saúde aos stents farmacológicos, são empregados quase que exclusivamente os stents metálicos não-revestidos, os hospitais privados já privilegiam majoritariamente os stents farmacológicos, como acontece no exterior. Isso indica que, resolvido o aspecto financeiro, a escolha dos intervencionistas deverá recair sobre os stents liberadores de medicamentos, como instrumental preferencial para revascularização percutânea. Esse é o primeiro aspecto a ser esclarecido sobre “o melhor stent da atualidade”.

Por que abandonar os stents não-farmacológicos, com os quais já se trabalha amigavelmente há pelo menos uma década? A resposta é bastante simples e nos foi fornecida pela própria Cardiologia baseada em evidências, que nos privilegia, hoje, com uma meta-análise da série RAVEL-SIRIUS (com os stents Cypher®) e da série TAXUS (com os stents Taxus®), demonstrando a superioridade clínica indubitável dos stents farmacológicos em relação aos não-revestidos, no que concerne à reestenose angiográfica, à reestenose clínica (revascularização do vaso-alvo) e aos eventos maiores combinados (pelo grande impacto em relação à revascularização do vaso-alvo) (Tabs. 1 e 2)¹⁷⁻²⁰.

Em nosso entender, portanto, o debate sobre stents recobertos ou não é cientificamente ultrapassado.

Outro aspecto sobre a “escolha do melhor stent na atualidade” é, entre os stents farmacológicos, qual o que oferece maior eficácia no longo prazo. Considerando os stents Cypher® e Taxus®, utilizados desde o início desta década, temos que, até o momento, dispõem-se de seis estudos comparativos com maior seguimento. São eles: TAXI, REALITY, SIRTAX, CORPAL, ISAR-DIABETES e ISAR-DESIRE, cujos resultados foram divulgados a partir de setembro de 2004²¹⁻²³. Destes, os dois que recrutaram o maior número de casos foram o REALITY (n = 1.353 pacientes; 1.911 lesões) e o SIRTAX (n = 1.012 pacientes; 1.601 lesões)^{22,23}. Esses estudos não se assemelham em várias de suas características, entre elas: número de centros envolvidos (88 vs. 2); lesões complexas B₂ e C (84% vs. 35%); diabéticos (28% vs. 20%); média do diâmetro de referência do vaso-alvo (2,40 mm vs. 2,82 mm); média do comprimento

das lesões-alvo (17,1 mm vs. 12,9 mm); número de stents por lesão (1,9 vs. 1,5), entre outras. Essas dessemelhanças evidentemente dificultam colocar os resultados em perspectiva. Contudo, há a percepção de que o stent com sirolimus produz mais intensa inibição da hiperplasia neointimal que o stent com paclitaxel, por qualquer das variáveis angiográficas avaliadas: diâmetro mínimo da luz tardio, porcentual de estenose do diâmetro tardio, perda tardia e ganho líquido. Mas isso não se traduziu, no estudo REALITY, em benefício, nem em termos de reestenose angiográfica (que foi de 7,0% para o Cypher® vs. 8,3% para o Taxus®; p = NS) nem em termos de revascularização do vaso-alvo (que foi de 5,0% para o Cypher® vs. 5,4% para o Taxus®; p = NS). Além do mais, na análise de subgrupos (para a qual, digase, o REALITY não tem poder), na maioria deles a razão de chances alocou-se no lado Cypher®, mas não nos subgrupos mais complexos (diabéticos, múltiplas lesões, múltiplos stents, lesões longas), em que o risco relativo foi de cerca de 1,0, ao contrário do que se poderia esperar. Ou seja, os pacientes mais propensos à resposta proliferativa excessiva tiveram resultados mais semelhantes com os diferentes stents que os pacientes menos complexos. Isso só pode ser entendido tendo em vista o que foi mencionado sobre a correlação entre a perda tardia e a revascularização do vaso-alvo. Assim, ambos os stents, no estudo REALITY, apresentaram perdas tardias inferiores ao ponto de inflexão, a partir do qual diferentes perdas tardias fazem grandes diferenças em relação à revascularização do vaso-alvo. Assim, em populações de moderada complexidade, tanto o Cypher® como o Taxus® têm excelente e comparável efeito clínico (Tab. 3).

Diferentes percepções surgem quando se analisam os resultados do estudo SIRTAX, no qual a diferença na perda tardia é menos pronunciada entre os dois stents (0,13 mm para o Cypher® vs. 0,25 mm para o Taxus®, intra-stent; 0,19 mm para o Cypher® vs. 0,32 mm para o Taxus®, no segmento), esperando-se, com base nisso, ausência de diferenças nas taxas de reestenose e de revascularização da lesão-alvo, o que não aconteceu. Pelo contrário, no SIRTAX houve diferenças significantes tanto na reestenose angiográfica (6,7% vs. 11,9%; p = 0,01) como na revascularização da lesão-alvo (4,8% vs. 8,3%; p = 0,01), em favor do Cypher® (Tab. 3). Isso pode não surpreender se considerarmos que a população do SIRTAX é algo mais complexa que a do REALITY (por ter incluído 52% dos pacientes com síndrome coronariana aguda, sendo 23% com infarto agudo, oclusões crônicas, pontes de safena, lesões ostiais e em bifurcações). O Cypher®, que tem maior poder de inibição neo-intimal, deveria ter tido melhor de-

Tabela 1. Estudos randomizados comparando stents farmacológicos (Cypher® e Taxus®) com stents metálicos não-revestidos.

Estudo	n	Diâmetro de referência (mm)	Comprimento da lesão (mm)	Tempo de clopidogrel (meses)	Seguimento clínico (anos)/% de pacientes	Seguimento angiográfico (meses)/% de pacientes
<i>Sirolimus</i>						
RAVEL	238	2,5-3,5	< 18	2	4/94,5	6/88,7
SIRIUS	1.058	2,5-3,5	15-30	3	4/96,9	8/66,4
E-SIRIUS	352	2,5-3,0	15-32	2	4/97,7	8/87,5
C-SIRIUS	100	2,5-3,0	15-32	2	4/98,0	8/88,0
<i>Paclitaxel</i>						
TAXUS-I	61	3,0-3,5	≤ 12	6	4/100,0	6/96,7
TAXUS-II	536	3,0-3,5	≤ 12	6	4/96,1	6/97,0
TAXUS-IV	1314	2,5-3,75	10-28	6	4/94,1	9/42,5
TAXUS-V	1156	2,25-4,0	10-46	6	2/95,2	9/85,6
TAXUS-VI	446	2,5-3,75	18-40	6	3/97,1	9/93,5

n = número de pacientes.

Tabela 2. Desfechos clínicos com quatro anos de evolução.

Desfecho	Sirolimus (n = 878)	Stent não-revestido (n = 870)	“Hazard ratio” (95% IC)	Valor de p	Paclitaxel (n = 1.755)	Stent não-revestido (n = 1.758)	“Hazard ratio” (95% IC)	Valor de p
Trombose de 10/1,2 stent (n/%)		5/0,6	2,00 (0,68-5,85)	0,20	20/1,3	14/0,9	1,44 (0,73-2,84)	0,30
Óbito (n/%)	57/6,7	45/5,3	1,27 (0,86-1,88)	0,23	86/6,1	92/6,6	0,94 (0,70-1,26)	0,68
Infarto do miocárdio (n/%)	55/6,4	53/6,2	1,03 (0,71-1,51)	0,86	111/7,0	105/6,3	1,06 (0,81-1,39)	0,66
Revascularização da lesão-alvo (n/%)	66/7,8	202/23,6	0,29 (0,22-0,39)	< 0,001	166/10,1	338/20,0	0,46 (0,38-0,55)	< 0,001
Revascularização do vaso-alvo (n/%)	102/12,1	235/27,5	0,38 (0,30-0,48)	< 0,001	272/17,2	409/24,7	0,62 (0,53-0,73)	< 0,001

Tabela 3. Semelhanças e diferenças entre alguns dos resultados dos estudos REALITY e SIRTAX, que compararam stents com sirolimus vs. paclitaxel.

Variáveis	Estudo REALITY		Estudo SIRTAX	
	Cypher®	Taxus®	Cypher®	Taxus®
Perda tardia (mm)	0,09	0,31	0,13	0,25
Reestenose (%)	9,6	11,1	6,7	11,9
Revascularização da lesão-alvo (%)	5,0	5,4	4,8	8,3
Eventos maiores (%)	9,2	10,6	6,2	10,8
Oclusão subaguda (%)	0,6	1,6	2,0	1,6
Melhor desempenho nos diabéticos	Taxus®		Cypher®	

sempenho nesses subgrupos. E teve realmente (Tab. 3), porém não às custas da perda tardia verificada pela ACQ (0,13 mm vs. 0,25 mm; $p = NS$). Qual foi então o mecanismo desse benefício? Esse aspecto não está totalmente esclarecido. Em realidade, sendo as taxas de reestenose baixas, ambos os estudos, REALITY e SIRTAX, não têm, estatisticamente, poder suficiente para responder a todas essas questões que gostaríamos de ver elucidadas. Incluindo aquela sobre segurança, já que as diferenças observadas no REALITY, ainda que baixas, não foram verificadas no SIRTAX (Tab. 3).

Os demais estudos comparativos também não

nos auxiliam em definitivo, pois ou lidam com populações menos complexas (TAXI) ou não refletem realidades multicêntricas (ISAR-DIABETES, ISAR-DESIRE). Demonstram, é verdade, que quanto mais complexas as populações tratadas parece que a diferença em termos de supressão neo-intimal (perda tardia) se faz sentir em favor do Cypher®, quando se analisa tanto a reestenose como os desfechos clínicos, entre eles a revascularização da lesão-alvo e os eventos maiores (Figs. 1, 2 e 3). Contudo, a verdade cientificamente demonstrável de superioridade ou equivalência ainda não se fez presente.

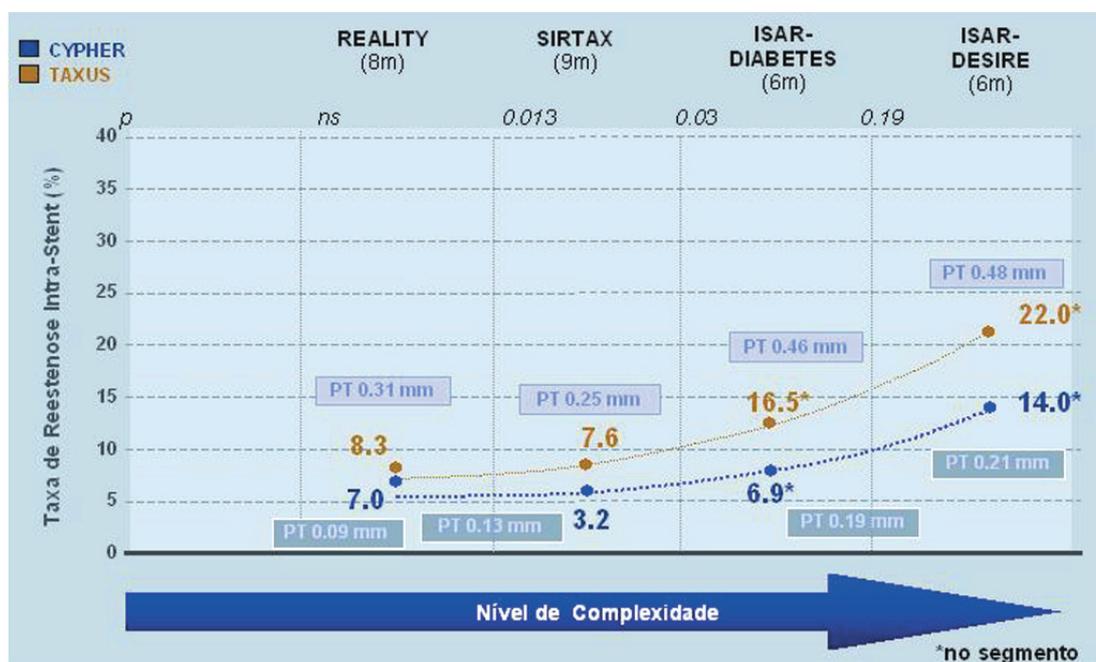


Figura 1. Relação entre complexidade clínica e angiográfica e reestenose intra-stent na evolução de seis a nove meses.

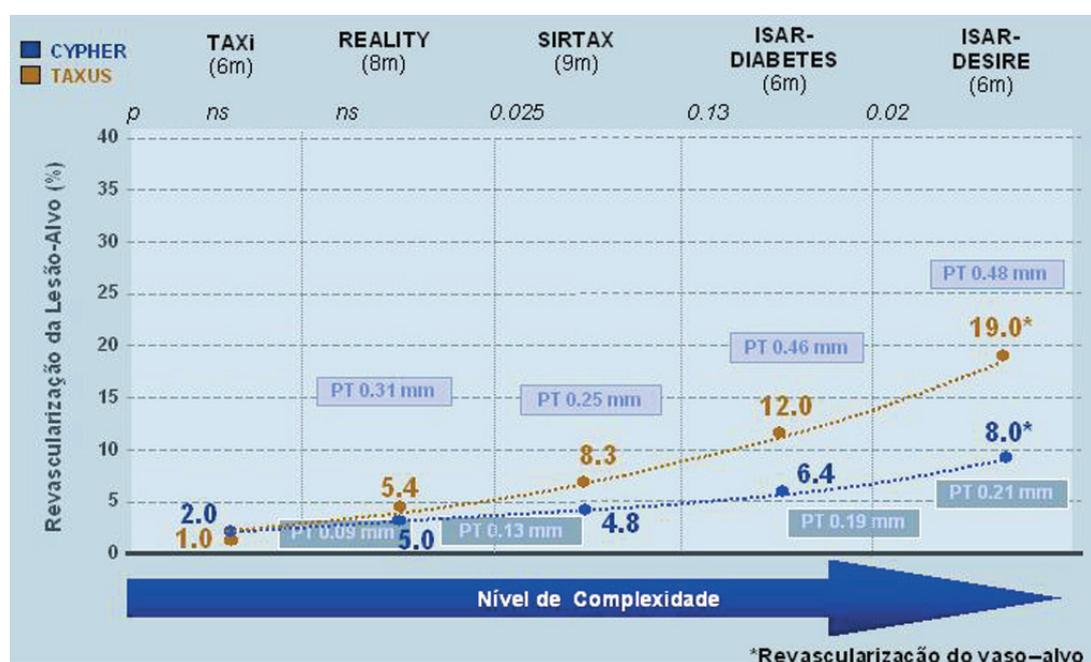
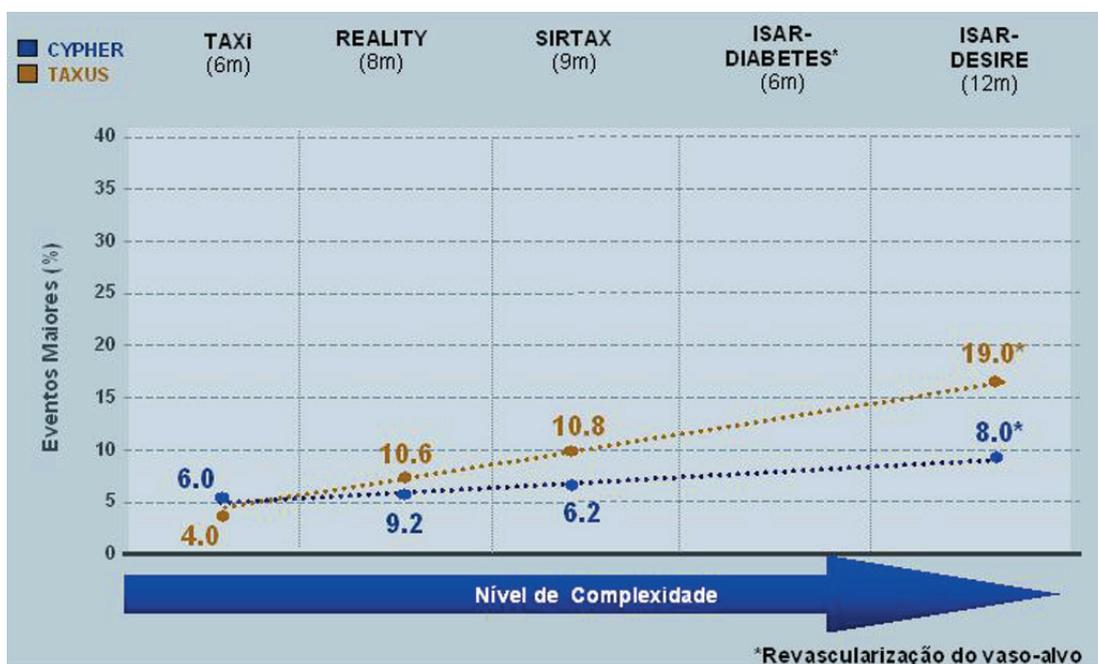


Figura 2. Relação entre complexidade clínica e angiográfica e revascularização da lesão-alvo na evolução de seis a nove meses.

Figura 3. Relação entre complexidade clínica e angiográfica e eventos maiores na evolução de seis a nove meses.



Com os dados de que dispomos até então, não podemos sentenciar a favor de um ou do outro instrumental nas diferentes situações; podemos, apenas, delinear tendências, que deverão ser mais bem exploradas no futuro, lembrando que a sustentabilidade dos resultados foi, isoladamente, evidenciada para ambos^{11,14}.

Na fase atual, uma questão em intenso debate é a segurança dos stents farmacológicos, motivo de um recente painel conduzido pelo “Food and Drug Administration” (FDA), em 7 e 8 de dezembro de 2006, nos Estados Unidos, e razão de extensas publicações no “New England Journal of Medicine” de 8 de março de 2007²⁴⁻²⁶.

A preocupante questão da trombose protética aguda e subaguda (0 a 30 dias), tardia (31 a 360 dias) e muito tardia (> 360 dias) foi colocada em perspectiva, comparada àquelas taxas observadas com os stents não-revestidos nos estudos randomizados das séries RAVEL-SIRIUS e TAXUS. Importante, nesse contexto, foi a definição de cada uma dessas entidades, levando em consideração não somente os casos classificados como definitivos, mas também aqueles considerados “possíveis trombozes”, pelo critério mais amplo do “Academic Research Consortium” (ARC).

De acordo com as definições dos protocolos dos estudos mencionados, a reincidência acumulada de trombose dos stents farmacológicos, durante os quatro anos de seguimento, não foi significativamente diferente da dos stents não-recoberetos (Tab. 3), apesar de ter havido maior número de eventos após um ano com ambos os stents (Cypher® e Taxus®), quando comparados aos

não-revestidos. Esse acréscimo tardio da trombose protética com os stents liberadores de medicamentos, apesar de pequeno, foi estatisticamente significativo, mas não clinicamente relevante, pois as taxas de mortalidade e de infarto do miocárdio foram similares ($p = NS$) com os dois tipos de stents (farmacológicos ou não), não só no período global dos quatro anos, como no período entre um e quatro anos de evolução. Além disso, cumpre destacar que ambos os stents farmacológicos (Cypher® e Taxus®) tiveram redução expressiva dos eventos isquêmicos relacionados à revascularização da lesão tratada, em comparação aos stents não-revestidos (Tab. 3).

Um último aspecto na “escolha do melhor stent na atualidade”, analisadas a eficácia e a segurança das endopróteses, é a questão financeira. Não se discute que a nova biotecnologia, em decorrência do refinamento em todas as etapas de sua confecção e do rigoroso controle de qualidade necessários para reproduzir o desempenho relatado nos estudos randomizados, é de alto custo. Em especial se se comparam os stents farmacológicos aos não-revestidos. Com a maior penetração dos stents liberadores de medicamentos na prática da Cardiologia Intervencionista e com a entrada de novos parceiros no mercado, supõe-se que os custos por unidade devem ser reduzidos. Isto já se verificou em alguns lugares no mundo. Análises de custo-efetividade deverão se multiplicar, em nosso País, para que se tenha um panorama realístico do emprego dos stents farmacológicos.

A provável subvenção dessas endopróteses pelo Sistema Único de Saúde (SUS) deverá se

constituir como o grande momento de virada nos custos e na penetração dessa tecnologia na práti-

ca, como ocorreu quando os stents não-revestidos substituíram os balões.

SOUSA AGMR e col.
Escolha do melhor
stent na atualidade

SELECTING THE BEST DRUG-ELUTING STENT

AMANDA G. M. R. SOUSA
J. EDUARDO SOUSA

Drug-eluting stents (DES) were first clinically and market approved in Brazil in 2002. Sirolimus-eluting stent (Cypher®) was initially tested in our service and the first patients to receive this new device were enrolled in the FIM (First in Man) registry. The sequential angiographic follow-up studies of this population (4, 12, 24 and 48 months) were determinant to demonstrate the sustained long term reduction in restenosis rates.

Paclitaxel-eluting stent (Taxus®) was commercially approved one year later after equally encouraging preliminary clinical results and excellent acceptance from the interventionists. To the present there are six “head-to-head” studies comparing Cypher® to Taxus®: TAXI, REALITY, SIRTAX, CORPAL, ISAR-DIABETES and ISAR-DESIRE. Their preliminary results started to be released in September 2004. Two of these studies deserve special attention due to the large amount of patients enrolled: REALITY (1,353 patients, 1,911 lesions) and SIRTAX (1,012 patients, 1,601 lesions). Cypher® was shown to be more efficient than Taxus® in suppressing neointimal formation irrespective of the angiographic parameter analyzed: late minimal lumen diameter, percentage of stenosis, late lumen loss and net gain. However, in the REALITY study, this superiority did not translate into clinical benefit and both stents had equivalent angiographic restenosis (7.0% for Cypher® versus 8.3% for Taxus®; $p = \text{NS}$) and target-lesion revascularization (5.0% for Cypher® vs. 5.4% for Taxus®; $p = \text{NS}$).

Conversely, in the SIRTAX, Cypher® proved to be significantly superior to Taxus® in reducing binary restenosis (6.7% vs. 11.9%; $p = 0,01$) and target-lesion revascularization (4.8% versus 8.3%; $p = 0,01$).

The other four previously mentioned studies did not contribute with definite evidence of superiority of one over the other drug-eluting stents since they analyzed less complex populations (TAXI) or did not reflect the multicentric reality (ISAR-DIABETES, ISAR-DESIRE). Nevertheless, they helped to gather data suggesting that the more complex the treated population the more evident is the superiority of Cypher® in suppressing neointimal formation (late loss) translated in lower clinical event rates (reduction in target lesion revascularization and major cardiac events). However, a definite clinical evidence of superiority or equivalence between these two drug-eluting stents is yet to be proven.

Key words: stent, thrombosis, drug-eluting stents, restenosis.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2007;1:11-9)
RSCESP (72594)-1634

REFERÊNCIAS

1. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 1994;331:496-501.
2. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al., for The Benestent Study Group. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331:489-95.
3. Nakamura S, Hall P, Gaglione A, Tiecco F, Di Maggio M, Maiello L, et al. High pressure assisted coronary stent implantation accomplished without intravascular ultrasound guidance and subsequent anticoagulation. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(1):21-7.
4. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting: Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998;339:1665-71.
5. Waksman R, Bhargava B, White L, Chan RC, Mehran R, Lansky AJ, et al. Intracoronary beta-radiation therapy inhibits recurrence of in-stent restenosis. *Circulation.* 2000;101:1895-8.
6. Waksman R, Ajani AE, Pinnow E, Cheneau E, Leborgne L, Dieble R, et al. Twelve versus six months of clopidogrel to reduce major cardiac events in patients undergoing γ -radiation therapy for in-stent restenosis: Washington Radiation for In-Stent restenosis Trial (WRIST) 12 versus WRIST PLUS. *Circulation.* 2002;106:776-8.
7. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ, et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med.* 1997;336:1697-703.
8. Sousa JEMR, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IMF, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation.* 2001;103:192-5.
9. Sousa JEMR, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation.* 2001;104:2007-11.
10. Sousa JE, Costa MA, Sousa AGMR, Abizaid A, Seixas AC, Abizaid AS, et al. Two-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up after implantation of sirolimus-eluting stents in human coronary arteries. *Circulation.* 2003;107:381-3.
11. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Feres F, Seixas AC, Tanajura LF, et al. Four-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up of patients treated with sirolimus-eluting stents. *Circulation.* 2005;111:2326-9.
12. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al., RAVEL Study Group. Randomized study with the sirolimus-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions: a randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2002;346:1773-80.
13. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al., SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003;349:1315-23.
14. Stone GW, Ellis GS, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russel Met al., TAXUS IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;350(3):221-31.
15. Stone GW, Ellis SG, O'Shaughnessy CD, Martin SL, Satler L, McGarry T, et al., TAXUS V ISR Investigators. Paclitaxel-eluting stents versus vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the TAXUS V ISR randomized trial. *JAMA.* 2006;295(11):1253-63.
16. Ellis SJ, Popma JJ, Lasola JM, Koglin JJ, Cox DA, Hermiller J, et al. Relationship between angiographic late loss and target lesion revascularization after coronary stent implantation: analysis from the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1193-200.
17. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, et al., E-SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet.* 2003;362:1093-9.
18. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, et al., C-SIRIUS Investigators. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native co-

-
- ronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1110-5.
19. Fajadet J, Morice MC, Bode C, Barragan P, Serruys PW, Wijns W, et al. Long-term suppression of restenosis by sirolimus-eluting coronary stents: three-year results of the RAVEL trial. *Circulation*. 2005;111:1040-4.
 20. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al., TAXUS-IV Investigators. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS® stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation*. 2004;109:1942-7.
 21. Morice MC, Colombo A, Meier B, Serruys PW, Tamburino C, Guagliumi G, et al. Sirolimus vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: The REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295:895-904.
 22. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, Juni P, Raber L, Wenaweser P, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2005;353(7):653-62.
 23. Goy JJ, Stauffer JC, Siegenthaler M, Benoit A, Seydoux C. A prospective randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents in the real world of interventional cardiology: the TAXi Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(2):308-11.
 24. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*. 2007;356:1030-9.
 25. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med*. 2007;356:998-1008.
 26. Mauri L, Hsieh W, Massaro JM, Ho KKL, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2007;356:1020-9.