

Desempenho dos Stents Farmacológicos de Segunda Geração com Liberação de Everolimus no Tratamento de Pacientes com Lesões Coronárias *De Novo*

José Ary Boechat e Salles^{1,2,3,4}, Júlio César Machado Andrea^{1,2,4},
Leandro Assumpção Cortes², Hélio Roque Figueira^{1,2,3,4}

RESUMO

Introdução: Os stents farmacológicos com eluição de everolimus (SEE) têm se mostrado seguros e efetivos em estudos clínicos randomizados. Este estudo avaliou a evolução clínica tanto inicial como tardia de pacientes tratados na prática diária com SEE. **Métodos:** Estudo retrospectivo com portadores de doença coronária isquêmica tratados exclusivamente com SEE. Foram incluídos pacientes com lesões *de novo*, em vasos nativos, sem qualquer restrição ao quadro clínico de apresentação. Acompanhamento tardio foi realizado para avaliar a ocorrência de óbito, infarto agudo do miocárdio (IAM) ou necessidade de revascularização do vaso-alvo (RVA). **Resultados:** A média de idade foi de $62,1 \pm 11,9$ anos, dois terços eram do sexo masculino, com elevado percentual de pacientes diabéticos (49,2%), e 51,6% eram portadores de angina estável. Doença multiarterial estava presente em 54,8%, com disfunção moderada a grave do ventrículo esquerdo em 11,3%. Predominaram as lesões complexas B2/C (79%), com implante monitorizado pelo ultrassom intracoronário em 57,3% dos casos. Ao menos uma indicação *off-label* ocorreu em quase 60% dos pacientes. Nos primeiros 30 dias observou-se IAM em 2,4%, RVA em 1,6% e trombose do stent em 1,6%. Com seguimento clínico de 92% dos pacientes, por período médio de 16 meses, observou-se reintervenção em apenas 0,9% e nenhum IAM adicional. Nenhum óbito foi constatado nessa população de pacientes. **Conclusões:** Os resultados deste estudo sugerem que o implante de SEE em uma população não-selecionada é seguro, com reduzida ocorrência de eventos adversos a longo prazo.

DESCRITORES: Angioplastia. Stents farmacológicos. Doença das coronárias.

ABSTRACT

Performance of Second-Generation Everolimus-Eluting Stents in the Treatment of Patients with "De Novo" Coronary Lesions

Background: Everolimus-eluting stents (EES) have proven to be safe and effective in randomized clinical trials. This study evaluated the early and late clinical follow-up of patients treated with EES in the daily practice. **Methods:** Retrospective study in patients with ischemic coronary disease treated with ESS alone. Patients with "de novo" lesions, in native vessels, were included. Patients were evaluated in the long-term follow-up for the occurrence of death, acute myocardial infarction (AMI) or the need of target-vessel revascularization (TVR). **Results:** Mean age was 62.1 ± 11.9 years, 75% were male, there was a high percentage of diabetics (49.2%) and 51.6% had stable angina. Multi-vessel disease was observed in 54.8% and moderate to severe left ventricular dysfunction in 11.3%. There was a prevalence of complex B2/C lesions (79%), and the procedure was monitored by intravascular ultrasound in 57.3% of the cases. At least one off-label indication was observed in nearly 60% of the patients. At 1-month follow-up AMI was observed in 2.4%, TVR in 1.6% and stent thrombosis in 1.6% of the patients. Complete long-term data were obtained in 92% of the overall cohort, with a mean follow-up of 16 months. TVR was observed in only 0.9% of the patients and there was no additional AMIs. There were no deaths in this population. **Conclusions:** The results of this study suggest that EES implantation in a non-selected population is safe, with a low rate of long-term adverse events.

KEY-WORDS: Angioplasty. Drug-eluting stents. Coronary disease.

¹ Clínica São Vicente – Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

² Hospital CardioTrauma – Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

³ Hospital de Clínicas de Niterói – Niterói, RJ, Brasil.

⁴ Hospital São Lucas – Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Correspondência: José Ary Boechat e Salles. Rua João Borges, 204 – Gávea – Rio de Janeiro, RJ, Brasil – CEP 22451-100

E-mail: josearyboechat@gmail.com

Recebido em: 27/1/2011 • Aceito em: 16/5/2011

Os stents farmacológicos revolucionaram a intervenção coronária percutânea (ICP) ao reduzir de forma expressiva a reestenose coronária.¹ Desde sua introdução no cenário clínico, verificou-se rápida expansão de seu uso, e hoje participam em até 80% a 90% dos procedimentos intervencionistas em alguns países, como os Estados Unidos.² Recentemente surgiram preocupações com os stents farmacológicos de primeira geração, que estariam associados a um pequeno porém crescente e incômodo aumento do risco de trombose muito tardia (> 1 ano), quando comparados aos stents não-farmacológicos.^{3,4}

Com o objetivo de aumentar a segurança, a eficácia e o desempenho dos stents farmacológicos, foram desenvolvidos os dispositivos de segunda geração, entre eles os stents com eluição de zotarolimus e everolimus. Em linhas gerais, caracterizam-se por utilizar preferencialmente uma liga metálica de cromo-cobalto, e por ter plataforma mais flexível com hastes mais finas e com maior capacidade de entrega.⁵ O polímero, além de ser mais biocompatível, é aplicado em uma camada mais fina e carrega dose menor do fármaco antiproliferativo.

O stent com eluição de everolimus (SEE) é resultado da combinação de três componentes: uma plataforma de cromo-cobalto, com hastes de 81 micras, com células abertas, mais radiopaco e com maior força radial que os de aço inoxidável; uma matriz carreadora do antiproliferativo, composta por uma fina camada (7,8 micra) de polímero durável, não-adesivo e biocompatível contendo flúor; e o everolimus (Novartis Corporation, Basel, Suíça), um análogo semissintético da rapamicina, inibidor reversível do ciclo celular na fase G1, distribuído em toda a superfície do stent na dose de 100 mcg/cm², que libera 80% de sua dose nos primeiros 30 dias após o implante.⁶

Estudos pré-clínicos demonstraram que os SEEs são mais rápida e completamente reendotelizados que os stents farmacológicos com hastes espessas, e estão associados a menor expressão das moléculas de adesão em células endoteliais e plaquetárias e a maior secreção de fatores de crescimento endoteliais nos primeiros 14 dias após o implante.⁷

Os ensaios clínicos randomizados foram unânimes em demonstrar benefício sustentado dos SEEs, com pequena necessidade de reintervenção tanto em lesões simples (SPIRIT I, II e III)⁸⁻¹⁰ como complexas (SPIRIT IV, V e estudo COMPARE)¹¹⁻¹³, e elevado perfil de segurança, demonstrado pelas reduzidas taxas de trombose do stent.

Na prática diária, entretanto, os stents farmacológicos são implantados preferencialmente em situações *off label*, em pacientes complexos e lesões em que o benefício da redução da reestenose é maior.^{14,15} O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto do implante do SEE

na evolução clínica tardia em pacientes consecutivos tratados no mundo real.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo de uma série contemporânea de pacientes portadores de doença coronária obstrutiva isquêmica sintomática, tratados por intervenção coronária percutânea com implante de SEE (Xience V™ – Abbott Vascular, Abbott Park, Estados Unidos; Promus™ – Boston Scientific, Natick, Estados Unidos). Foram incluídos todos os pacientes com lesões *de novo*, em vasos nativos, tratados exclusivamente com o SEE, sem qualquer outra restrição ao quadro clínico ou anatomia coronária, estando disponibilizados nos diâmetros de 2,5 mm a 4 mm e comprimentos de 8 mm, 12 mm, 15 mm, 18 mm, 23 mm e 28 mm. Os pacientes foram oriundos de instituições privadas do Estado do Rio de Janeiro (Hospital Cardiotrauma, Clínica São Vicente, Hospital São Lucas e Hospital de Clínicas de Niterói).

Consentimento informado por escrito foi obtido de todos os pacientes, sendo os procedimentos realizados de acordo com as diretrizes clínicas na época do recrutamento. Os pacientes receberam terapia antiplaquetária dupla pré-intervenção, com aspirina 200 mg/dia e clopidogrel 75 mg/dia, iniciada pelo menos três dias antes, nos casos eletivos. Pacientes com síndromes coronárias agudas receberam dose de ataque de 600 mg de clopidogrel, pelo menos 2 a 6 horas antes do procedimento. Os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa foram usados em casos selecionados, na presença de trombo intracoronário ou no infarto agudo do miocárdio (IAM). O procedimento intervencionista padrão foi realizado por punção arterial femoral ou radial com pré-dilatação realizada a critério do operador, seguida do implante de stent. Impactação pós-implante foi realizada, preferencialmente com balão não-complacente com pressões > 12 atm. O uso de ultrassom intracoronário (USIC) foi determinado pelo operador com o objetivo de otimizar o implante do stent. Após o procedimento, todos os pacientes foram orientados para uso de aspirina 200 mg/dia indefinidamente e clopidogrel 75 mg/dia por 12 meses. Acompanhamento hospitalar foi realizado pós-procedimento, com eletrocardiograma seriado, colheita de marcadores bioquímicos de necrose miocárdica (creatina quinase – CK-total e fração MB – CK-MB), hematócrito e creatinina sérica.

O acompanhamento tardio foi feito por meio de visitas clínicas ou questionários telefônicos anuais, com a finalidade de verificar a ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores (ECAM): óbito, IAM ou necessidade de nova revascularização no vaso tratado.

Definições

Sucesso angiográfico foi definido como lesão residual intrastent < 30%, na avaliação visual, com fluxo coronário normal; indicação *off label* foi definida nas

situações de implante do stent no tronco da coronária esquerda, em oclusões crônicas, em bifurcações, em lesões ostiais e em lesões difusas. Presença de trombo intracoronário e fração de ejeção < 35% também foram consideradas indicações *off-label*.

As variáveis associadas ao acompanhamento tanto inicial como tardio foram definidas como óbito de qualquer causa; IAM periprocedimento, como elevação dos níveis de CK-MB > 3 vezes o limite superior da normalidade; IAM após a alta, como reinternação por esse diagnóstico; revascularização do vaso-alvo, como necessidade de reintervenção no vaso previamente tratado por nova angioplastia ou cirurgia de revascularização do miocárdio; trombose dos stents, definida de acordo com o Academic Research Consortium¹⁶ e classificada de acordo com o nível de evidência (definitiva, provável ou possível) e com o tempo de ocorrência (aguda, até 24 horas; subaguda, entre 24 horas e 30 dias; e tardia, entre 30 dias e um ano).

RESULTADOS

No período de outubro de 2007 a dezembro de 2009 foram tratados 124 pacientes com lesões *de novo*, em vasos nativos, exclusivamente com implante de SEEs (média de 1,37 stent/paciente). Os dados clínicos estão apresentados na Tabela 1. Observam-se pacientes com média de idade de 62,1 ± 11,9 anos, dois terços eram do sexo masculino, com elevado porcentual de

TABELA 1
Características clínicas

Variáveis	n = 124
Média de idade, anos	62,1 ± 11,9
Sexo masculino, n (%)	82 (66,1)
Fatores de risco, n (%)	
Diabetes	61 (49,2)
Hipertensão arterial	94 (75,8)
Hipercolesterolemia	73 (58,9)
Tabagismo	11 (8,9)
Insuficiência renal crônica, n (%)	6 (4,8)
Infarto do miocárdio prévio, n (%)	30 (24,2)
CRM prévia, n (%)	17 (13,7)
Angioplastia prévia, n (%)	39 (31,5)
Quadro clínico, n (%)	
Angina estável	64 (51,6)
Angina instável	46 (37,1)
Infarto sem supradesnivelamento do segmento ST	12 (9,7)
Infarto com supradesnivelamento do segmento ST	2 (1,6)

CRM = cirurgia de revascularização miocárdica; n = número de pacientes.

pacientes diabéticos (49,2%) e 4,8% portadores de insuficiência renal. Predominou como apresentação clínica o quadro de angina estável, tratada em metade dos pacientes.

Na Tabela 2 observa-se que a doença multiarterial estava presente em mais da metade dos casos (55,6%), com disfunção moderada a grave do ventrículo esquerdo em 11,3%. Predominaram as lesões complexas B2/C (79,1%), sendo o vaso mais abordado a descendente anterior (66,1%), com implante monitorizado peloUSIC

TABELA 2
Características angiográficas e do procedimento

Variáveis	n = 124
Extensão da doença coronária, n (%)	
1 vaso	55 (44,4)
2 vasos	38 (30,6)
3 vasos	31 (25)
Função ventricular esquerda, n (%)	
Normal	61 (49,2)
Disfunção discreta	49 (39,5)
Disfunção moderada	9 (7,3)
Disfunção grave	5 (4)
Vaso tratado, n (%)	
DA	82 (66,1)
Cx	20 (16,1)
CD	32 (25,8)
Classificação das lesões AHA/ACC, n (%)	
A	1 (0,8)
B1	25 (20,2)
B2	12 (9,7)
C	86 (69,4)
Características das lesões, n (%)	
Trombo	7 (5,6)
Extensão > 20 mm	83 (66,9)
Angulação < 90 graus	7 (5,6)
Envolvimento de ramos (> 2 mm)	30 (24,4)
Calcificação	45 (36,3)
Ulceração	48 (38,7)
Excentricidade	107 (46,3)
Vaso ≤ 2,75 mm, n (%)	48 (38,7)
Indicação <i>off-label</i> , n (%)	73 (58,8)
Inibidor de glicoproteína, n (%)	5 (4)
Número de stents/paciente	1,37
Extensão média do segmento tratado com stent, mm	29,3 ± 13,8
Ultrassom intracoronário, n (%)	71 (57,3)
Sucesso angiográfico, n (%)	124 (100)

AHA/ACC = American Heart Association/American College of Cardiology; CD = coronária direita; Cx = circunflexa; DA = descendente anterior; n = número de pacientes.

em 57,3%. A presença de ao menos uma indicação *off-label* ocorreu em quase 60% dos pacientes, dos quais 34,2% apresentavam duas ou mais variáveis *off-label*. Foram implantados stents $\leq 2,75$ mm em 38,7% dos pacientes.

Obeve-se sucesso no implante do stent em todos os casos. Nenhum óbito aconteceu nos primeiros 30 dias de procedimento. O fenômeno do *no reflow* ocorreu em 0,8% dos casos e o IAM pós-procedimento, em 1,6%. Foram observados dois episódios de trombose do SEE. O primeiro caso foi o de uma mulher de 38 anos com IAM, tratada aproximadamente 18 horas após o início dos sintomas. Apresentou trombose no décimo quinto dia após o procedimento (trombose subaguda), sendo tratada com nova angioplastia. A mesma paciente apresentou IAM em vaso não-alvo 5 dias após o segundo procedimento, sendo feito posteriormente diagnóstico de síndrome do anticorpo antifosfolípideo. O segundo caso foi em paciente tratado com implante de 2 stents na descendente anterior, sendo o procedimento guiado porUSIC, tendo alcançado critérios ótimos de implante. No entanto, cerca de 2 horas após a angioplastia apresentou oclusão aguda dos stents, sendo tratado com angioplastia por balão e infusão de abciximab com sucesso.

Foram seguidos clinicamente 92% dos pacientes no período médio de $16 \pm 6,6$ meses, sendo verificado apenas um evento cardíaco maior (0,9%) após os primeiros 30 dias, por necessidade de reintervenção em reestenose focal da borda distal de SEE implantado na artéria descendente anterior (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Nessa série prospectiva de pacientes da prática clínica diária tratada exclusivamente com SEE, observou-se baixa ocorrência de ECAM, sendo a maioria deles nos primeiros 30 dias.

TABELA 3
Eventos cardíacos iniciais e tardios

Eventos cardíacos ≤ 30 dias	n = 124
Óbito, n (%)	0
IAM, n (%)	3 (2,4)
Revascularização da lesão-alvo, n (%)	2 (1,6)
Trombose aguda/subaguda do stent, n (%)	2 (1,6)
Eventos cardíacos > 30 dias	n = 114
Óbito, n (%)	0
IAM, n (%)	0
Revascularização da lesão-alvo, n (%)	1 (0,9)
Trombose tardia, n (%)	0

IAM = infarto agudo do miocárdio; n = número de pacientes.

O desempenho do SEE foi inicialmente demonstrado em populações de baixo risco. O estudo *first-in-man* SPIRIT FIRST com 60 pacientes publicado em 2005 comparou o SEE com o stent não-farmacológico Vision™ (Abbott Vascular, Abbott Park, Estados Unidos) de igual plataforma, demonstrando redução significativa da perda tardia intrastent ($0,10 \pm 0,21$ mm vs. $0,87 \pm 0,37$ mm; $P < 0,001$) e da reestenose angiográfica (0 vs. 25,9%; $P < 0,01$) aos 6 meses de evolução.⁸ Recente publicação com seguimento clínico de 5 anos desse grupo não demonstrou nenhuma trombose tardia com o SEE, com reintervenção em apenas 2 casos (8,7%) e nenhuma morte cardíaca.¹⁷

No estudo multicêntrico, randomizado, SPIRIT II⁹, 300 pacientes foram arrolados e randomizados numa proporção de 3:1 para implante de SEE (n = 223) ou Taxus Express™ (n = 77). O estudo demonstrou redução significativa da perda tardia intrastent nos primeiros 6 meses após o implante ($0,11 \pm 0,27$ mm vs. $0,36 \pm 0,39$ mm; $P < 0,0001$), demonstrando sua não-inferioridade, e também superioridade angiográfica, em relação ao Taxus™. Não foram evidenciadas diferenças significativas nos ECAM (morte cardíaca, IAM ou revascularização guiada por isquemia), provavelmente pela reduzida amostra de pacientes. Único estudo SPIRIT com seguimento angiográfico tardio, que foi realizado aos 6 meses e aos 2 anos em um subgrupo pré-especificado, a análise dos pacientes com SEE demonstrou aumento da perda tardia intrastent aos 24 meses de $0,17 \pm 0,32$ mm para $0,33 \pm 0,37$ mm, com manutenção dos resultados nos pacientes tratados com Taxus™ ($0,33 \pm 0,32$ mm e $0,34 \pm 0,34$ mm, respectivamente).¹⁸ Esse achado, entretanto, não teve repercussão clínica, já que não aumentou a necessidade de reintervenção no grupo do SEE.

No estudo SPIRIT III, realizado nos Estados Unidos¹⁰, 1.002 pacientes com doença coronária não-complexa foram randomizados numa proporção de 2:1 para tratamento com SEE (n = 669) ou Taxus Express™ (n = 333). Seguimento angiográfico aos 8 meses demonstrou redução significativa da perda tardia intrastent a favor do SEE ($0,14 \pm 0,41$ mm vs. $0,28 \pm 0,48$ mm; $P \leq 0,004$). Em um ano, o SEE mostrou ser não-inferior ao Taxus™ no desfecho clínico de falência do vaso tratado (7,2% vs. 9%; $P < 0,001$).

O estudo SPIRIT IV¹¹, também realizado nos Estados Unidos, envolveu 66 centros e randomizou 3.687 pacientes para receber SEE ou Taxus Express™, avaliando como desfecho primário a falência da lesão-alvo (definida como a ocorrência de morte cardíaca, IAM do vaso tratado ou revascularização guiada por isquemia da lesão tratada), sem seguimento angiográfico de rotina. O estudo demonstrou redução significativa (38%) do desfecho primário de falência do vaso-alvo (redução absoluta de 2,6%), e redução de 45% da necessidade de revascularização da lesão-alvo (redução absoluta de 2,1%) naqueles tratados com SEE. Além disso, foi verificada redução não-significativa de 31% (redução absoluta

de 1%) no desfecho secundário da ocorrência de morte cardíaca ou IAM do vaso tratado com o SEE, além de redução significativa da incidência de IAM (1,9% vs. 3,1%; $P = 0,02$) e trombose de stent (0,17% vs. 0,85%; $P = 0,004$). Entretanto, análise do subgrupo de pacientes diabéticos do estudo SPIRIT IV não demonstrou efeito significativo do implante de SEE, fato também observado no estudo COMPARE¹³, sugerindo que os mecanismos de reestenose ou resposta dos agentes antiproliferativos podem ser diferentes nos pacientes com e sem diabetes.

Recentemente, seguindo uma tendência atual de incluir todos os pacientes com intenção de tratar na randomização, denominados estudos *all comers*, foi realizado o estudo COMPARE, que randomizou 1.800 pacientes consecutivos, com idade entre 18 anos e 85 anos em centro único na Holanda para tratamento com stent Xience VTM, comparado à nova geração de stents com eluição de paclitaxel, o stent Taxus LibertéTM (Boston Scientific, Natick, Estados Unidos). O desfecho primário incluiu componentes de segurança e eficácia em 12 meses (mortalidade por todas as causas, IAM e revascularização da lesão-alvo). Os pacientes tratados com SEE apresentaram redução significativa do desfecho primário aos 12 meses [6% vs. 9%; risco relativo (RR) 0,69, intervalo de confiança de 95% (IC 95%) 0,50-0,95; $P = 0,02$], que foi atribuído à redução da trombose do stent (< 1% vs. 3%, RR 0,26, IC 95% 0,11-0,64; $P = 0,002$), do IAM (3% vs. 5%; RR 0,52, IC 95% 0,33-0,84; $P = 0,007$) e da revascularização da lesão-alvo (2% vs. 6%; RR 0,39, IC 95% 0,24-0,64; $P = 0,0001$).

Registros com uso irrestrito dos SEEs publicados por Onuma et al.¹⁹ (n = 649) e Latib et al.²⁰ (n = 345), com seguimento clínico no período médio de 6 meses e um ano, respectivamente, demonstraram resultados favoráveis, com reduzida ocorrência de ECAM e reintervenção, apesar de o implante ser indicado na maioria dos casos em situações *off label*.

Recentemente dois importantes registros nacionais publicados por Chamie et al.²¹ e Collet et al.²², incluindo pacientes da prática cotidiana, confirmaram os achados anteriores de eficácia e segurança no tratamento de lesões complexas com SEE, com reduzida ocorrência de eventos adversos no primeiro ano após o implante.

Limitações do estudo

Este estudo apresenta limitações, especialmente pela pequena amostra de pacientes e pelo seguimento clínico limitado a 16 meses. Entretanto, a análise inicial desses pacientes é promissora, com índices extremamente baixos de eventos em população complexa (diabéticos, indicações *off label*, lesões tipo C), com a maioria dos eventos adversos restritos aos primeiros 30 dias após o procedimento índice, não tendo nenhum óbito ocorrido em qualquer dos pacientes tratados. O implante de stents farmacológicos de segunda geração, com elevado desempenho, em pacientes preferencialmente

estáveis, com lesões *de novo*, monitorados com USIC em quase 60% dos casos e orientação expressa para uso por pelo menos um ano da terapia antiplaquetária dupla pode ter sido determinante do resultado alcançado.

CONCLUSÕES

Este estudo sugere que o implante de SEE numa população não-selecionada e complexa é seguro, com baixa ocorrência de eventos adversos nos primeiros 16 meses após seu implante.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses relacionado a este manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2002;346(23):1773-80.
2. Jeremias A, Kirtane A. Balancing efficacy and safety of drug-eluting stents in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Ann Intern Med.* 2008;148(3):234-8.
3. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation.* 2007;115(11):1440-55.
4. James SK, Stenestrand U, Lindback J, Carlsson J, Schersten F, Nilsson T, et al. Long-term safety and efficacy of drug-eluting versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med.* 2009;360(19):1933-45.
5. Ellis SG. A generation 2.5 drug-eluting stent? *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2(10):986-8.
6. Johnson G, Simhambhatla M, Coleman L, Stone G, Krucoff M, Sudhir K. XIENCE V Everolimus-Eluting Coronary Stent System: Abbott Vascular presentation. Presented at: FDA Cardiovascular System Device Panel meeting; 2007 Nov 29; Gaithersburg, Maryland [Internet]. Gaithersburg, Maryland;2007 [cited 2011 May 2]. Available from: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/slides/2007-4333s1-02%20FDA%20Presentation%20v3.pdf>
7. Joner M, Nakazawa G, Finn AV, Quee SC, Coleman L, Acampado E, et al. Endothelial cell recovery between comparator polymer-based drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(5):333-42.
8. Serruys PW, Ong AT, Piek JJ, Neumann FJ, van der Giessen WJ, Wiemer M, et al. A randomized comparison of a durable polymer Everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: the SPIRIT first trial. *EuroIntervention.* 2005;1(1):58-65.
9. Serruys PW, Ruygrok P, Neuzner J, Piek JJ, Seth A, Schofer JJ, et al. A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent: the SPIRIT II trial. *EuroIntervention.* 2006;2(3):286-94.
10. Stone GW, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J, et al. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA.* 2008;299(16):1903-13.
11. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2010;362(18):1663-74.
12. Grube E, Chevalier B, Smits P, Dzavik V, Patel TM, Mullasari AS, et al. The SPIRIT V Study: a clinical evaluation of the XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system in the

- treatment of patients with de novo coronary artery lesions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(2):168-75.
13. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, Wassing J, van Mieghem C, Goedhart D, et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet.* 2010;375(9710):201-9.
 14. Qasim A, Cosgrave J, Latib A, Colombo A. Long-term follow-up of drug-eluting stents when inserted for on- and off-label indications. *Am J Cardiol.* 2007;100(11):1619-24.
 15. Roy P, Buch AN, Javaid A, Okabe T, Raya V, Pinto Slottow TL, et al. Impact of "off-label" utilization of drug-eluting stents on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2008;101(3):293-9.
 16. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al.; Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation.* 2007;115(17):2344-51.
 17. Wiemer M, Serruys PW, Miquel-Hebert K, Neumann FJ, Piek JJ, Grube E, et al. Five-year long-term clinical follow-up of the XIENCE V everolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions: the SPIRIT FIRST trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;75(7):997-1003.
 18. Claessen BE, Beijk MA, Legrand V, Ruzyllo W, Manari A, Varenne O, et al. Two-year clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up of the XIENCE V everolimus-eluting stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions: the SPIRIT II trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009;2(4):339-47.
 19. Onuma Y, Kukreja N, Piazza N, Eindhoven J, Girasis C, Schenkeveld L, et al. The everolimus-eluting stent in real-world patients: 6-month follow-up of the X-SEARCH (XIENCE V Stent Evaluated at Rotterdam Cardiac Hospital) registry. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(3):269-76.
 20. Latib A, Ferri L, Ielasi A, Godino C, Chieffo A, Magni V, et al. Clinical outcomes after unrestricted implantation of everolimus-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2(12):1219-26.
 21. Chamié D, Feres F, Costa Jr JR, Abizaid A, Costa RA, Siqueira D, et al. Experiência inicial com o uso de stents eluidores de everolimus em pacientes do mundo real: seguimento clínico de um ano. *Rev Bras Cardiol Invasiva.* 2009;17(4):484-90.
 22. Collet CA, Costa Jr JR, Feres F, Gama G, Costa R, Sanchez A, et al. Stent com liberação de everolimus vs. stent com liberação de zotarolimus na prática clínica do mundo real. *Rev Bras Cardiol Invasiva.* 2010;18(4):400-6.