



Artigo Original

Implante de *Stent* Eluído com Batimastat para o Tratamento da Doença Arterial Coronariana. Resultados do Estudo Piloto Brasileiro

Batimastat-Eluting Stent Implantation for the Treatment of Coronary Artery Disease. Results of the Brazilian Pilot Study

Cristiana Marques de Araujo, Gustavo Adolfo B. Rando, Maria Fernanda Z. Mauro, Salvador A. B. Cristóvão, Isaac S. Moscoso Sanchez, Adnan Ali Salman, João B. de Oliveira Neto, José Armando Mangione
São Paulo, SP

Objetivo

Os excelentes resultados obtidos com os *stents* eluídos com sirolimus (rapamicina) na prevenção da reestenose motivaram a avaliação de outras substâncias que também apresentassem esta propriedade. O batimastat é um bloqueador de alta eficácia da enzima metaloproteinase, com potencial para reduzir a degradação da matriz extracelular e inibir a migração das células musculares lisas, com conseqüente capacidade de controlar a reestenose coronariana.

Métodos

De outubro/2001 a abril/2002, foram selecionados prospectivamente, 34 pacientes com lesões "de novo", em artéria coronária nativa, $\geq 50\%$ e $< 100\%$, passíveis de tratamento com *stents* de 3 a 4 mm de diâmetro e de 18 mm de comprimento. O desfecho primário do estudo foi verificar a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores (morte de origem cardíaca, infarto agudo do miocárdio e necessidade de revascularização do vaso alvo) aos 30 dias e aos 4 meses e o secundário avaliar a taxa de reestenose coronariana após 4 meses do implante e de trombose subaguda aos 30 dias.

Resultados

A taxa de sucesso do procedimento foi de 97,1%. O desfecho primário ocorreu em 2,9% e 27,2% dos pacientes aos 30 dias e aos 4 meses respectivamente. A taxa de reestenose binária ao estudo angiográfico foi de 39,3%. Não houve episódio de trombose subaguda. A análise comparativa entre os grupos que apresentaram ou não reestenose não mostrou diferenças significativas entre ambos, exceto na perda luminal tardia, maior no G-I.

Conclusão

Os *stents* eluídos com batimastat apresentaram bom perfil de segurança, entretanto, não se mostraram efetivos no controle da reestenose coronariana.

Palavras-chave

reestenose, *stent* coronariano, angioplastia coronariana

Objective

The excellent results obtained with sirolimus (rapamicin)-eluting *stents* for preventing restenosis have motivated the evaluation of other substances with that property. Batimastat is a highly effective metalloproteinase enzyme blocker, with the potential to reduce the degradation of extracellular matrix and to inhibit the migration of smooth muscle cells, with the consequent capacity to control coronary restenosis.

Methods

From October 2001 to April 2002, 34 patients were prospectively selected with de novo lesions in a native coronary artery $\geq 50\%$ and $< 100\%$, which could be treated with *stents* of 3 to 4 mm in diameter and 18 mm in length. The primary outcome of the study was to assess the occurrence of major cardiovascular events (death of cardiac origin, acute myocardial infarction, and the need for revascularizing the target vessel) by the 30th day and fourth month; the secondary outcome of the study was to assess the rate of coronary restenosis 4 months after implantation and subacute thrombosis by the 30th day.

Results

The success rate of the procedure was 97.1%. The primary outcome occurred in 2.9% and 27.2% of the patients by the 30th day and fourth month, respectively. The binary restenosis rate on angiography was 39.3%. No episode of subacute thrombosis occurred. The comparative analysis between groups with and without restenosis showed no significant difference between both, except for late luminal loss, which was greater in G-I.

Conclusion

Batimastat-eluting *stents* had a good safety profile; however, they were not effective in controlling coronary restenosis.

Key words

restenosis, coronary *stent*, coronary angioplasty

Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo
Endereço para correspondência: Dr. José Armando Mangione
Rua Comendador Elias Jafet, 415 - São Paulo - SP - Cep 05653-000
E-mail: uci@uol.com.br
Recebido em 22/01/2004 - Aceito em 24/03/2004



Os *stents* coronarianos demonstraram superioridade em relação ao cateter balão, por proporcionarem maior segurança ao procedimento, maior ganho luminal imediato e um menor índice de reestenose^{1,2}. Apesar destes benefícios, a incidência de reestenose coronariana ainda é elevada, podendo ser > 30% em determinados grupos de pacientes³⁻⁶.

Os mecanismos envolvidos no seu surgimento são: o remodelamento negativo do vaso, a formação local de trombo, a proliferação neointimal e a produção excessiva de matriz extracelular⁷⁻⁹.

Demonstrou-se que uma alteração no metabolismo do colágeno pode estar envolvida no processo da reestenose¹⁰. A enzima metaloproteinase (MP) que possui a capacidade de degradar o colágeno e outras proteínas, como a elastina e os proteoglicanos¹¹, facilitando a migração das células musculares lisas, apresenta atividade aumentada após a injúria com cateter balão¹²⁻¹⁴. Por este motivo, o batimastat (BB94), um inibidor não específico desta enzima, apresenta-se potencialmente útil no controle da reestenose coronariana.

Neste estudo avaliamos os resultados clínicos e angiográficos de um *stent* coronariano eluído com batimastat no tratamento da doença arterial coronariana.

Métodos

O *stent* utilizado neste estudo é composto de aço inoxidável e revestido com polímero de fosforilcolina (PC), do sistema *BioDivYsio Drug Delivery* (DD) PC-Stent da Biocompatibles, submerso em solução contendo batimastat, na dose de 2,0 µg por mm de *stent*. O revestimento de PC tem a capacidade de absorver cerca de 30 µg da droga, dose esta que se mostrou efetiva em estudos com modelos animais. Estudos *in vitro* estimaram um período de liberação do batimastat de 24 dias (T100%) e *in vivo* um período de liberação de 28 dias (T99%). Não há evidência de eventos sistêmicos com a utilização do *stent* revestido com batimastat em seguimento de 6 meses de ratos e coelhos que receberam a droga via intraperitoneal e foram submetidos a angioplastia com balão.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado.

Foram selecionados, prospectivamente, para o estudo pacientes maiores de 18 anos, com diagnóstico de angina estável, instável ou isquemia silenciosa documentada, portadores de lesões "de novo" < 18 mm de comprimento, em artéria coronária nativa, com estenose ≥ 50% e < 100% em vasos de 3 a 4 mm de diâmetro. A fração de ejeção ventricular esquerda deveria ser > 30%.

Os critérios de exclusão foram: expectativa de vida < 9 meses, necessidade de intervenção cirúrgica de grande porte nos 6 meses do desenvolvimento do estudo, infarto agudo do miocárdio nos últimos 30 dias, valores de creatinina sérica > 2,0 mg/dl, dosagem de plaquetas < 100.000 células/mm³, diabéticos dependentes ou não de insulina, lesões reestenóticas, lesões em pontes de safena ou aorto-ostiais, contra-indicações para a utilização das medicações preconizadas e finalmente, pacientes que participaram de outro estudo de investigação com drogas ou dispositivos nos últimos 30 dias.

Os pacientes foram medicados com ácido acetilsalicílico

200 mg e clopidogrel 75 mg ou ticlopidina 250 mg 2 vezes ao dia, iniciados 3 dias antes do procedimento. A aspirina foi mantida indefinidamente e o clopidogrel ou a ticlopidina durante 3 meses.

A avaliação laboratorial inicial incluiu dosagem de hemoglobina, hematócrito, leucócitos, sódio, potássio, uréia, creatinina, TGO, TGP, CKMB. O ECG com 12 derivações foi realizado 24h antes e a cada 8h após o procedimento.

Na sala de hemodinâmica, após a colocação do introdutor arterial, foi administrada heparina com o objetivo de manter o TCA entre 250 a 300 s. Injetou-se nitroglicerina intracoronária na dose de 50 a 200 µg, realizando-se a filmagem de 2 projeções ortogonais onde a lesão a ser tratada era melhor visibilizada.

A implantação do *stent* foi realizada após pré-dilatação da lesão com cateter balão. Foram utilizados *stents* de 11, 15, e 18 mm de comprimento e de 3,0, 3,5, 4,0 mm de diâmetro. Procurou-se manter uma relação balão/artéria de 1:1.

Os parâmetros hemodinâmicos, analisados pelos próprios investigadores com angiografia digital quantitativa, realizada em aparelhagem Phillips H 5000, pré e pós-implante de *stents* foram: diâmetro luminal mínimo, diâmetro de referência, porcentual de estenose e perda luminal tardia. O sucesso do procedimento foi definido como uma lesão residual < 10% e obtenção de fluxo coronariano normal (TIMI III).

Após o procedimento a retirada do introdutor era realizada quando o TCA encontrava-se < 180 s. Dosagens de CKMB foram efetuadas a cada 8h. Não foi utilizado inibidor da GP IIb/IIIa.

A avaliação dos pacientes após 1 e 4 meses incluía: anamnese, exame físico, realização de ECG, hemograma e dosagem de Na⁺, K⁺, uréia, creatinina, TGO e TGP.

A angiografia coronariana de controle foi realizada em média 4 ± 1 meses após o implante do *stent*. Considerou-se como reestenose a porcentagem de obstrução ≥ 50% da luz do vaso.

O desfecho primário do estudo foi verificar a ocorrência de eventos cardíacos maiores (morte de origem cardíaca, infarto agudo do miocárdio e necessidade de revascularização do vaso alvo) após 30 dias e 4 meses. Infarto agudo do miocárdio foi definido como "Q" quando ocorreu aumento dos níveis de CKMB > 2,5 vezes do seu valor normal e aparecimento de novas ondas Q em pelo menos 2 derivações contíguas ao eletrocardiograma e "não Q" quando somente a elevação enzimática foi observada.

Os desfechos secundários incluíram reestenose binária aos 4 meses (estenose ≥ 50% do diâmetro luminal) e incidência de trombose subaguda do *stent* ao final de 30 dias.

As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão e analisadas pelo teste T de Student. As variáveis categóricas foram apresentadas em porcentagem e comparadas utilizando-se o teste exato de Fischer. Considerou-se significativo um valor de p < 0,05.

Resultados

No período de outubro de 2001 a abril de 2002, 34 pacientes foram submetidos a implante de *stent* eluído com batimastat. As características clínicas básicas encontram-se na tabela I.

O sucesso do procedimento foi obtido em 33 (97,1%) pacientes. Em um paciente não se conseguiu a progressão do *stent* devido à

acentuada tortuosidade coronariana. Neste paciente o *stent* não foi implantado na lesão e, conseqüentemente, foi excluído do estudo.

Um (2,9%) paciente apresentou infarto agudo do miocárdio não Q na fase hospitalar. O desfecho primário aos 4 meses dos pacientes elegíveis foi de 27,2%, devido exclusivamente à necessidade de revascularização do vaso alvo. Os eventos cardíacos adversos maiores estão na tabela II.

Nenhum paciente apresentou trombose subaguda do *stent* aos 30 dias, como também não foi verificada trombose após 4 meses. A reestenose binária aos 4 meses foi observada em 13 dos 33 pacientes elegíveis (39,3%).

Devido ao elevado índice de reestenose encontrado, dividimos os pacientes em 2 grupos: o dos que apresentaram reestenose (G-I) e dos que não reestenosaram (G-II), para que se pudesse identificar um possível fator determinante da mesma. Entretanto a análise comparativa não demonstrou diferenças quanto as principais variáveis clínicas e angiográficas associadas ao processo de reestenose, entre os grupos G-I e G-II (tab. III).

Os resultados da angiografia digital quantitativa, incluindo a perda luminal tardia (PLT), definida como a diferença entre o diâmetro luminal mínimo (DLM) imediatamente após o implante do *stent* e o DLM aos 4 meses, estão listados na tabela IV. Demonstrou-se diferença significativa apenas na PLT, maior no G-I.

Tabela I - Características básicas de toda a população	
n=34	
Idade (anos)	56±10,5
Sexo feminino	6 (17,6%)
IAM Prévio	8 (23,5%)
Dislipidemia	8 (23,5%)
Hipertensão	23 (67,6%)
Tabagismo	13 (38,2%)
Angina Estável	22 (64,7%)
Angina Instável	5 (14,7%)
Isquemia Silenciosa	7 (20,6%)
Vaso Tratado	
Descendente Anterior	16 (47,1%)
Coronária Direita	13 (38,2%)
Circunflexa	5 (14,7%)
Tipo de Lesão	
A + B1	10 (29,4%)
B2	17 (50,0%)
C	8 (23,5%)
Comp. Lesão >20mm	0
Comp. <i>stent</i> 11mm	12 (35,3%)
Comp. <i>stent</i> 15mm	14 (41,2%)
Comp. <i>stent</i> 18mm	8 (23,5%)
Diâm. <i>stent</i> 3,0mm	15 (44,1%)
Diâm. <i>stent</i> 3,5mm	18 (52,9%)
Diâm. <i>stent</i> 4,0mm	1 (2,9%)
Pressão liberação	14,7±1,7

Tabela II - Desfecho Primário (Eventos Cardíacos Maiores)		
	30 dias	4 meses
Óbito de origem cardíaca	0	0
IAM*	1 (2,9%)	0
RVA**	0	9 (27,2%)
Nova ATC***	0	7 (21,2%)
Cirurgia	0	2 (6,0%)

*Infarto agudo do miocárdio; **Revascularização do vaso alvo; ***Angioplastia transluminal coronariana

Discussão

Apesar da utilização dos *stents*, a reestenose coronariana tem sido o fator limitante do sucesso da revascularização coronariana percutânea a longo prazo^{1,2}.

Alguns dispositivos tais como a braquiterapia¹⁵, a atrectomia rotacional, direcional e o laser¹⁶⁻¹⁸, foram utilizados no controle da reestenose, apresentando no entanto, resultados limitados.

A reestenose após o implante do *stent* ocorre como resultado da proliferação e migração de células musculares lisas (CML) para a luz do vaso e da excessiva produção da matriz extracelular¹⁹⁻²². As metaloproteinases (MP) enzimas envolvidas na migração das CML, pertencentes ao grupo das proteinases, podem ser subdivididas em 3 classes: colagenases, estromelinas e gelatinases. Estas enzimas

Tabela III - Características básicas dos grupos que apresentaram (G-I) ou não (G-II) reestenose*		
	G-I n=13	G-II n=20
Idade (anos)	56±9,6	56±11,6
Sexo feminino	3 (23%)	3 (15%)
IAM Prévio	2 (15%)	5 (25%)
Dislipidemia	1 (7%)	6 (30%)
Hipertensão	8 (61%)	14 (70%)
Tabagismo	6 (46%)	7 (35%)
Angina Estável	9 (69%)	13 (65%)
Angina Instável	1 (7%)	3 (15%)
Isquemia Silenciosa	3 (23%)	4 (20%)
Vaso Tratado		
Descendente Anterior	8 (61%)	8 (40%)
Coronária Direita	3 (23%)	9 (45%)
Circunflexa	2 (15%)	3 (15%)
Tipo de Lesão		
A + B1	2 (15%)	8 (40%)
B2	8 (61%)	10 (50%)
C	3 (23%)	2 (10%)
Comp. Lesão >20mm	0	0
Comp. <i>stent</i> 11mm	5 (38%)	6 (30%)
Comp. <i>stent</i> 15mm	3 (23%)	11 (55%)
Comp. <i>stent</i> 18mm	5 (38%)	3 (15%)
Diâm. <i>stent</i> 3,0mm	9 (69%)	6 (30%)
Diâm. <i>stent</i> 3,5mm	4 (30%)	13 (65%)
Diâm. <i>stent</i> 4,0mm	0	1 (5%)
Pressão liberação (atm)	14±1,8	15±1,5

* Não houve diferença significativa entre G-I e G-II (p=ns)

Tabela IV - Resultados da angiografia digital quantitativa			
	Total n=33	G-I n=13	G-II n=20
DR (mm)*			
Pré	2,98 ±0,39	2,86 ±0,34	3,10 ±0,46
Pós	3,04 ±0,36	2,94 ±0,37	3,15 ±0,36
4 meses	3,01 ±0,58	3,09 ±0,54	2,94 ±0,64
DLM (mm) **			
Pré	0,83 ±0,41	0,69 ±0,43	0,98 ±0,38
Pós	3,06 ±0,40	2,97 ±0,44	3,15 ±0,38
4 meses	1,77 ±0,83	1,27 ±0,90	2,28 ±0,75
%estenose			
Pré	87,50 ± 9,10	89,66 ± 8,92	85,35 ± 9,27
Pós	2,32 ± 3,42	1,43 ± 2,99	3,22 ± 4,68
4 meses	44,36 ±12,82	66,08 ±10,84	22,65 ±15,42
PLT(mm)***	1,29 ± 0,53	1,70 ± 0,51	0,87 ± 0,51 &

*Diâmetro de referência do vaso; **Diâmetro luminal mínimo; ***Perda luminal tardia: &=p<0,05.



possuem a capacidade de degradar os componentes da matriz extracelular, incluindo o colágeno e a membrana de glicoproteínas, facilitando desta forma a migração de células musculares lisas²³.

O batimastat é um peptídeo mimético de baixo peso molecular, contendo um grupo hidroxamato responsável pela quelação do átomo de zinco no sítio ativo das metaloproteinases e assim inibindo a ação desta enzima, sendo inicialmente utilizado como uma droga oncológica²⁴.

Estudos em animais demonstraram que o batimastat foi efetivo na prevenção do remodelamento negativo arterial e na prevenção da perda luminal tardia após angioplastia com cateter balão²⁵⁻²⁷.

Neste estudo, a utilização dos *stents* eluídos com batimastat mostrou-se segura, não ocorrendo trombose do *stent*, nem qualquer efeito deletério detectável da droga. Entretanto, não se observou controle da reestenose angiográfica (39,3%) e da necessidade de nova revascularização (27,2%) aos 4 meses. A análise dos subgrupos de pacientes com e sem reestenose não demonstrou diferenças significativas na comparação de suas variáveis clínicas e angiográficas.

Nossos resultados estão de acordo com o estudo prospectivo, não randomizado, multicêntrico europeu, (*Brilliant I - batimastat anti-restenosis trial utilizing the Biodivysio local drug delivery PC stent*), ainda não publicado, que selecionou 173 portadores de lesões "de novo" em artérias coronárias nativas. Ao final de 30 dias após o implante foram verificados 2 (1,2%) casos de infarto

agudo do miocárdio não Q relacionados com o procedimento, e o controle angiográfico aos 6 meses mostrou taxa de reestenose binária de 25%.

Estudos randomizados recentes²⁸⁻³², com o emprego de *stents* eluídos com sirolimus (rapamicina) e paclitaxel, que apresentam mecanismo de ação distinto do batimastat, mostraram resultados extremamente favoráveis, com diminuição significativa da taxa de reestenose e da necessidade da revascularização da lesão alvo. A análise angiográfica e, através de ultra-som intracoronariano de um desses estudos, demonstrou supressão sustentada da proliferação neointimal 1 ano após o implante³³. Esses achados demonstram que os *stents* eluídos com medicamentos são uma forma segura e efetiva de tratamento e com o potencial de mudar a terapia de doença coronariana no futuro.

Outras drogas estão sendo investigadas tais como: estradiol^{34,35}, tacrolimus³⁶, everolimus³⁷, com bons resultados iniciais e poderão brevemente estar disponíveis para utilização na prática diária, aumentando as opções de tratamento e contribuindo para diminuir o custo do procedimento.

Em conclusão, os resultados deste estudo demonstraram que os *stents* eluídos com batimastat nesta dose e com a cinética de liberação empregada não se mostrou eficiente para inibir a reestenose coronariana, mostrando inclusive taxas maiores do que as encontradas no estudo SOPHOS³⁸, em que o *stent Biodivysio* foi utilizado sem a eluição do medicamento.

Referências

- Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331:489-495.
- Fischman DL, Leon MB, Baim DS et al. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331:496-501.
- Elezi S, Kastrati A, Neumann FJ et al. Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement. *Circulation* 1998; 98:1875-80.
- Ho KKL, Senerchia C, Rodrigues O, Chauhan MS, Kuntz RE. Predictors of angiographic restenosis after stenting: pooled analysis of 1197 patients with protocol-mandated angiographic follow-up from 5 randomized stent trials. *Circulation* 1998; 98:Suppl 1:1-362 (abstract).
- Kobayashi Y, De Gregorio J, Kobayashi N et al. Stented segment length as an independent predictor of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:651-9.
- Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:584-9.
- Casscells W. Migration of smooth muscle cells: Critical events in restenosis. *Circulation* 1993; 86:723-9.
- Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ. Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:528-35.
- Shi Y, Pienick M, Fard A et al. Adventitial remodeling after coronary arterial injury. *Circulation* 1996; 93:340-8.
- Strauss BH, Robinson R, Balchelor WB et al. In vivo collagen turnover following experimental balloon angioplasty injury and the role of matrix metalloproteinases. *Cir Res* 1996; 79:541-50.
- Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Cir Res* 1995; 77:863-8.
- Bendeck MP, Zempo N, Clowes AW et al. Smooth muscle cell migration and matrix metalloproteinase expression after arterial injury in the rat. *Circ Res* 1994; 75:539-45.
- Zempo N, Kenagy RD, Au YP et al. Matrix metalloproteinases of vascular wall cells are increased in balloon-injured rat carotid artery. *J Vasc Surg* 1994; 20:209-17.
- Southgate KM, Fisher M, Banning AP et al. Up regulation of basement membrane degrading metalloproteinase secretion after balloon injury of pig carotid arteries. *Cir Res* 1996; 79:1177-87.
- Teirstein PS, Massullo V, Jani S et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997; 336:1697-703.
- Mehran R, Dangas G, Mintz GS et al. Treatment of in-stent restenosis with excimer laser versus rotational atherectomy: comparative mechanisms and results. *Circulation* 2000; 101:2484-9.
- Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA et al. A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1993; 329:221-7.
- Gruber L, Waksman R, Satler LF et al: Novel approaches for the prevention of restenosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9:2555-78.
- Schwartz RS. Pathophysiology of restenosis: interaction of thrombosis, hyperplasia, and/or remodeling. *Am J Cardiol* 1998; 81:14E-17E.
- Santoian EC, King SB III: Intravascular stents, intimal proliferation and restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:877-79.
- Virmani R, Farb A. Pathology of in-stent restenosis. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 499-506.
- Raines EW. The extracellular matrix can regulate vascular cell migration, proliferation and survival: relationships to vascular disease. *Int J Exp Pathol* 2000; 81:173-82.
- Brown Pd. Ongoing trials with matrix metalloproteinase inhibitors. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9:2167-77.
- Topper JN. Genes, matrix and restenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2173-182.
- Jiang H, Wen G. Batimastat. *J Current Opinion in Oncologic, Endocrine & Metabolic Investigational Drugs* 1999; 1:525-35.
- De Smet BJ, De Kleijn D, Hanemaaijer R et al. Metalloproteinase inhibition reduces constrictive arterial remodeling after balloon angioplasty: a study in the atherosclerotic Yucatan micropig. *Circulation* 2000; 101:2962-67.
- Sierevogel MJ, Pasterkamp G, Velema EV et al. Oral matrix metalloproteinase inhibition and arterial remodeling after balloon dilation, an intravascular ultrasound study in the pig. *Circulation* 2001; 103:302-7.
- Morice CM, Serruys PW, Sousa E et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-1780.
- Moses JW, Leon MB, Popma JJ et al. Sirolimus-Eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349:1315-23.
- Schofer J, Schlüter M, Gershick AH et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomized controlled trials (E-SIRIUS). *Lancet* 2003; 362:1093-9.
- Grube E, Silber S, Hauptmann KE et al. TAXUS I Six and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003; 107:38-42.
- Tanabe K, Serruys PW, Grube E et al. TAXUS III Trial In-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. *Circulation* 2003; 107:559-64.

33. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents. One year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001;104:2007-2011.
34. Souza JE, Abizaid A, Abzaid AS et al. Estradiol-Eluting *BioDivYsio*TM Stent to prevent restenosis: a pilot feasibility and safety study. *Am J Cardiol* 2002; 90 (Suppl. 6A): 6-7H.
35. Abizaid A, Leon MB, Souza JE et al. First human experience with the 17-beta-estradiol-eluting stent (Easter-Trial). *JACC* 2004;43:000-00.
36. Trabattoni D, Antonucci D, Fabiochi R et al. First clinical experience with the Tacrolimus-Eluting Janus Carostent in de novo coronary arteries: the Jupiter I study. *Am J Cardiol* 2003; 92 (Suppl. 6A): 60L.
37. Costa RA, Lansky AJ, Mehran R et al. Everolimus-Eluting Stent for the treatment of de novo coronary lesions: B-Angiographic follow-up of the FUTURE trial. *Am J Cardiol* 2003; 92 (Suppl. 6A): 61L.
38. JL Boland, A Colombo, Mangione JA et al. Multicenter evaluation of the phosphocholine-coated *bioDivYsio* stent in short de novo coronary lesions: The SOPHOS study. *International Journal of Cardiovascular Interventions* 2000;3:215-25.