

# Comparação Randomizada entre o Stent Eluidor de Paclitaxel de Nova Geração sem Polímero e o Stent Eluidor de Paclitaxel com Polímero Durável em Pacientes com Doença Arterial Coronária: Resultados da Análise Angiográfica e Ultrassonográfica Seriada do Estudo PAX-A

Daniel Chamié<sup>1</sup>, J. Ribamar Costa Jr.<sup>1</sup>, Alexandre Abizaid<sup>1</sup>, Ricardo A. Costa<sup>1</sup>, Fausto Feres<sup>1</sup>, Rodolfo Staico<sup>1</sup>, Dimytri Siqueira<sup>1</sup>, Luiz Fernando Tanajura<sup>1</sup>, Andrea Abizaid<sup>1</sup>, Amanda G. M. R. Sousa<sup>1</sup>, J. Eduardo Sousa<sup>1</sup>

## RESUMO

**Introdução:** A maior taxa de trombose tardia observada após implante de stents farmacológicos de primeira geração trouxe preocupação acerca de sua segurança a longo prazo. Inflamação vascular local e cicatrização tardia foram identificadas como importantes substratos para esse fenômeno. Polímero persistente, fármaco antiproliferativo ou ambos foram identificados como importantes fatores etiológicos. No estudo atual procuramos investigar o desempenho e a eficácia do novo stent eluidor de paclitaxel Amazonia-PAX, sem cobertura polimérica, em comparação com o stent de primeira geração eluidor de paclitaxel Taxus Liberté, com cobertura polimérica. **Métodos:** O PAX-A é um estudo prospectivo, randomizado, cego e unicêntrico, no qual pacientes com lesões únicas, *de novo*, < 20 mm, em coronárias de 2,5 mm a 3,5 mm de diâmetro, foram randomizados para receber o stent Amazonia-PAX (n = 16) ou o stent Taxus Liberté (n = 15). Os desfechos primários foram a perda luminal tardia intrastent e a porcentagem do volume de obstrução intrastent por ultrassom intracoronário (USIC) 4 meses após o procedimento. Os desfechos secundários foram constituídos por reestenose binária e variação dos volumes do vaso, lúmen e stent pelo USIC aos 4 meses, bem como a ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores [ECAM: morte, infarto do miocárdio (IM) não-fatal e revascularização da lesão-alvo (RLA)] em um ano. **Resultados:** Não foram observadas diferenças nas características clínicas e angiográficas basais. No seguimento de 4 meses, a perda luminal tardia intrastent (0,77 [0,47-1,05] mm vs. 0,42 [0,17-0,86] mm; P = 0,29) e a porcentagem do volume

## ABSTRACT

### Randomized Comparison of a New-Generation Polymer-Free Paclitaxel-Eluting Stent versus a Durable Polymer-Based Paclitaxel Eluting Stent in Patients with Coronary Artery Disease: Serial Angiography and IVUS Results of the PAX-A Trial

**Background:** Increased rates of late stent thrombosis after first-generation drug eluting stents have prompted concerns about its long-term safety. Local vascular inflammation and delayed healing have been identified as important substrates. Persistent polymer, anti-proliferative drug, or both, have been identified as important etiological factors. In the present study we sought to investigate the performance and efficacy of the novel polymer-free Amazonia-PAX paclitaxel-eluting stent against the first-generation, polymer-based Taxus Liberté paclitaxel-eluting stent. **Methods:** PAX-A is a prospective, randomized, single-blinded, single-center study, in which patients with single de novo, < 20 mm lesions, in native coronaries of 2.5 mm to 3.5 mm diameter were randomized to receive the Amazonia-PAX stent (n = 16) or the Taxus Liberté stent (n = 15). Primary end-points were in-stent late luminal loss by QCA and in-stent % obstruction volume by intravascular ultrasound (IVUS) at 4-month follow-up. Secondary end-points included binary restenosis and changes in vessel, lumen and stent volume detected by IVUS at the 4-month follow-up, as well as major adverse cardiac events [MACE: death, non-fatal myocardial infarction (MI) and target lesion revascularization (TLR)] at one year. **Results:** No differences were observed in the baseline clinical and angiographic

<sup>1</sup> Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo, SP, Brasil.

**Correspondência:** Alexandre Abizaid. Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Vila Mariana – São Paulo, SP, Brasil – CEP 04012-909

E-mail: aabizaid@uol.com.br

Recebido em: 2/10/2011 • Aceito em: 5/12/2011

de obstrução intrastent ( $19,2 \pm 9,5\%$  vs.  $9,3 \pm 10,1\%$ ;  $P = 0,08$ ) foram maiores no stent Amazonia-PAX. Em um ano, a taxa de ECAM foi de 18,7% no grupo Amazonia-PAX e de 26,7% no grupo Taxus Liberté ( $P = 0,8$ ). Houve uma morte e dois IMs não-fatais nos grupos Taxus Liberté e Amazonia-PAX, respectivamente. Dois pacientes no grupo Amazonia-PAX e 4 pacientes no grupo Taxus Liberté necessitaram RLA. **Conclusões:** O stent eluidor de paclitaxel não-polimérico Amazonia-PAX promoveu moderada inibição da hiperplasia intimal em comparação com o stent eluidor de paclitaxel com polímero durável de primeira geração Taxus Liberté.

**DESCRIPTORIOS:** Stents farmacológicos. Paclitaxel. Reestenose coronária. Trombose coronária.

A liberação de sirolimus e paclitaxel, regulada por polímero no local da lesão, por meio de stents farmacológicos (SFs) de primeira geração, reduziu significativamente a proliferação de tecido neointimal após o implante de stents coronários e, consequentemente, a necessidade de nova revascularização em comparação com os stents não-farmacológicos (SNFs), representando um avanço importante no combate à reestenose.<sup>1,2</sup> Entretanto, a documentação recente da maior incidência de trombose dos SFs, especialmente após o primeiro ano de seu implante,<sup>3-5</sup> tem sido causa de preocupação e promovido a busca por novas gerações de SFs com melhor perfil de segurança.

Embora a etiologia seja de origem multifatorial, estudos patológicos sugerem que inflamação da parede do vaso levando a retardo da cicatrização vascular e ausência de cobertura das hastes dos stents possam ser um importante substrato para a ocorrência de trombose tardia dos SFs.<sup>6-11</sup> Nesse sentido, a presença de resíduos poliméricos duráveis em contato persistente com a parede do vaso foi identificada como importante fator etiológico.<sup>6,7,12</sup>

Como consequência, SFs sem cobertura polimérica surgiram como alternativa atraente aos SFs de gerações anteriores, que utilizam coberturas poliméricas para regular a liberação dos fármacos antiproliferativos.

No atual estudo procurou-se investigar a segurança e a eficácia antirreestenótica do novo stent eluidor de paclitaxel não-polimérico Amazonia-PAX, em comparação com o stent de primeira geração Taxus Liberté, com cobertura polimérica durável.

## MÉTODOS

### Protocolo do estudo e seleção de pacientes

O estudo PAX-A foi um estudo clínico prospectivo, randomizado, ativo, controlado, cego e unicêntrico, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do novo

characteristics. At the 4-month follow-up in-stent late luminal loss ( $0.77 [0.47-1.05]$  mm vs.  $0.42 [0.17-0.86]$  mm;  $P = 0.29$ ) and in-stent % obstruction volume ( $19.2 \pm 9.5\%$  vs.  $9.3 \pm 10.1\%$ ;  $P = 0.08$ ) were higher in the Amazonia-PAX stent. At 1 year, MACE rate was 18.7% in the Amazonia-PAX group and 26.7% in the Taxus Liberté group ( $P = 0.8$ ). One death and two non-fatal MIs were detected in the Taxus Liberté and Amazonia-PAX groups, respectively. Two patients in the Amazonia-PAX and 4 patients in the Taxus Liberté required TLR. **Conclusions:** The polymer-free Amazonia-PAX paclitaxel-eluting stent promoted a moderate intimal hyperplasia inhibition as compared to the first-generation polymer-based paclitaxel-eluting stent Taxus Liberté.

**KEY-WORDS:** Drug-eluting stents. Paclitaxel. Coronary restenosis. Coronary thrombosis.

stent Amazonia-PAX eluidor de paclitaxel, sem polímero, em comparação com o stent Taxus Liberté eluidor de paclitaxel, com polímero durável, por meio da avaliação de dados obtidos por angiografia coronária quantitativa (ACQ) e ultrassom intracoronário (USIC).

Pacientes com mais de 18 anos de idade, com sintomas de angina e/ou evidência de isquemia do miocárdio, na presença de uma única lesão *de novo*  $\geq 50\%$ , com extensão inferior a 20 mm e localizada em artéria coronária com diâmetro de referência entre 2,5 mm e 3,5 mm, foram elegíveis para inclusão no estudo. As lesões com calcificação moderada/grave ou localizadas em posições ostiais, bifurcações, no tronco da coronária esquerda ou em enxertos vasculares não foram incluídas no estudo. Coronárias totalmente ocluídas também foram excluídas. Outros critérios de exclusão foram: pacientes com hipersensibilidade ou contraindicação para aspirina, ticlopidina, clopidogrel, heparina, aço inoxidável ou ligas de cromo-cobalto, coberturas poliméricas, paclitaxel e meio de contraste; níveis basais de creatinina sérica  $\geq 2$  mg/dl; intervenção coronária percutânea (ICP) prévia da lesão-alvo; ICP prévia de vaso-alvo dentro de 9 meses do procedimento índice; ICP planejada de qualquer vaso dentro de 30 dias após o procedimento; evidência de infarto agudo do miocárdio dentro de 72 horas do procedimento índice; choque cardiogênico; acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório nos últimos 3 meses; doenças malignas ou qualquer outra comorbidade com expectativa de vida  $< 1$  ano ou que pudesse resultar na não-aderência ao protocolo; gravidez; e participação em outro estudo.

O estudo, patrocinado pela Minvasys (Gennevilliers, França), foi desenhado pelos autores em colaboração com o patrocinador. O patrocinador não teve participação na realização do estudo ou na coleta, análise, interpretação e apresentação dos dados. O manejo e a avaliação dos dados clínicos e todas as análises de ACQ e USIC foram realizados por laboratórios centrais

independentes no Cardiovascular Research Center (São Paulo, SP, Brasil).

O estudo foi realizado de acordo com as Boas Práticas Clínicas e seguindo os princípios recomendados pela Declaração de Helsinque. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado para participação no estudo.

### Descrição do dispositivo

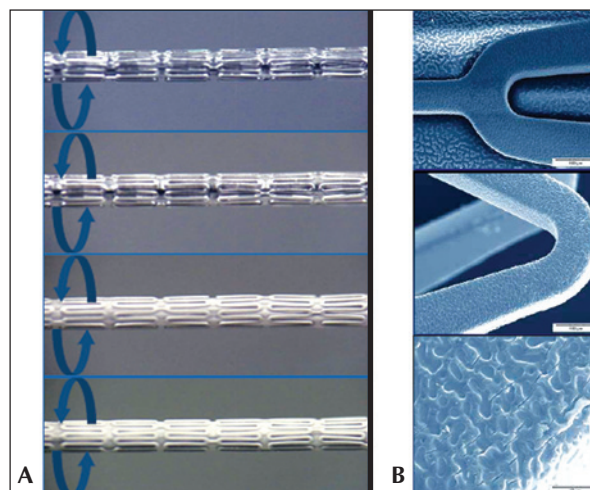
O novo stent Amazonia-PAX utiliza uma plataforma de hastes finas (73  $\mu\text{m}$ ), de cromo-cobalto, com desenho modular de células abertas, na qual o paclitaxel puro é aplicado em sua superfície abluminal através de um processo de cristalização por spray de microgotas (Figura 1). Esse processo acrescenta apenas 5  $\mu\text{m}$  à espessura da haste e visa a garantir a integridade do fármaco, proporcionando perfil de liberação acurado. O stent Amazonia-PAX libera uma dose baixa de paclitaxel, com concentração de distribuição do fármaco de 0,67  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ , contrastando com a dose mais alta liberada pelo stent Taxus Liberté (1  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ). A cinética de eluição do Amazonia-PAX mostra liberação inicial de 33% a 52% do fármaco nas primeiras 8 horas. Em uma semana, aproximadamente 55% a 75% do medicamento é liberado e espera-se que a dose total de paclitaxel seja liberada após 45 dias (Figura 2).

### Randomização, procedimento e acompanhamento

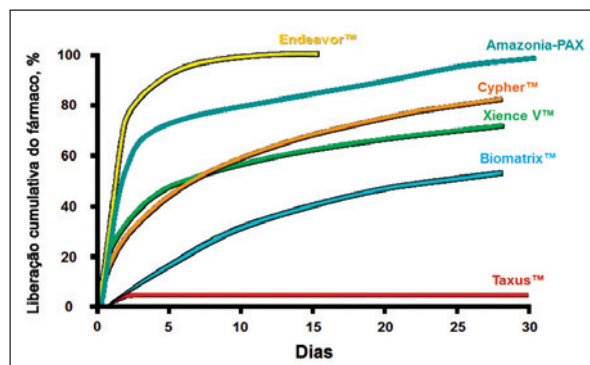
A alocação para o tratamento foi realizada por meio de envelopes opacos, selados, contendo uma sequência numérica gerada por computador. Os pacientes foram randomizados para receber o stent Amazonia-PAX ou Taxus Liberté na razão de 1:1.

No mínimo 24 horas antes do procedimento índice todos os pacientes foram pré-medicados com 300 mg de aspirina e 300 mg de clopidogrel por via oral. Após a inserção da bainha arterial, administraram-se heparina intra-arterial ou intravenosa, em bolo, ajustado pelo peso do paciente (100 IU/kg). Administraram-se bolo complementar sempre que necessário para manter tempo de coagulação ativada > 250 segundos. O uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa foi deixado a critério do operador.

A pré-dilatação da lesão-alvo não era obrigatória; sempre que realizada, utilizou-se cateter-balão no mínimo 0,5 mm menor que o diâmetro de referência do vaso, que deveria ser também mais curto que o stent escolhido. O uso de um único stent por lesão era recomendado. Stents adicionais só poderiam ser utilizados como última opção, em caso de complicação, e deveriam ser do mesmo tipo que o stent implantado anteriormente. Se fosse necessário mais de um stent, este era implantado com sobreposição de 2 mm a 3 mm ao primeiro stent.



**Figura 1** - Processo de aplicação do paclitaxel no stent Amazonia-PAX. Paclitaxel puro é aplicado no lado abluminal das hastes do stent por meio de um processo de cristalização com spray de microgotas. Em A, stent metálico não coberto (painel superior) e stent completamente carregado com o fármaco (painel inferior). Em B, visão ampliada das hastes do stent após aplicação do paclitaxel pelo processo de cristalização.



**Figura 2** - Perfil de eluição dos fármacos antiproliferativos de diferentes sistemas de stent farmacológico. O perfil de eluição de paclitaxel do Amazonia-PAX sem polímero é apresentado em comparação com os principais sistemas de stents farmacológicos poliméricos.

Após o procedimento, aspirina (100 mg/dia) era administrada indefinidamente e clopidogrel (75 mg/dia) era mantido por no mínimo um ano.

Amostras de sangue para determinação de creatina quinase (CK) e creatina quinase fração MB (CK-MB) eram colhidas antes da intervenção e a cada 6-8 horas nas primeiras 24 horas. Foram realizados eletrocardiogramas seriados antes e imediatamente após a ICP, os quais foram repetidos 16 horas a 24 horas após o procedimento. Todos os pacientes foram avaliados clinicamente 1 mês, 4 meses, 9 meses e 12 meses após a alta, e anualmente a partir de então. A repetição da ACQ comUSIC adjunto era programada para 4 meses após o procedimento índice.

## Angiografia coronária quantitativa

Angiografias no período basal, no pós-procedimento e no seguimento de 4 meses foram realizadas após a administração intracoronária de 100-200 µg de nitroglicerina. As mesmas angulações realizadas no período basal foram utilizadas nos estudos subsequentes. Todas as angiografias foram obtidas por método digital para análise *off-line* no laboratório central independente, e as análises foram realizadas por dois operadores experientes e cegos para o tratamento, utilizando um sistema de detecção automática de bordas (QCA CMS versão 7.1, Medis Medical Imaging Systems, Leiden, Holanda). As análises foram realizadas em duas imagens ortogonais. Utilizou-se para calibração a porção não afilada da ponta do cateter-guia, preenchida com contraste.

A morfologia da lesão foi avaliada por critérios padrão, e a complexidade da lesão foi definida de acordo com o sistema de classificação modificado do American College of Cardiology/American Heart Association.<sup>13</sup> A análise quantitativa foi realizada utilizando-se métodos validados<sup>14</sup> na região do stent (incluindo apenas o segmento que recebeu o stent) e na região intrassegamento, incluindo a área do stent e os 5 mm distais e proximais ao stent.

## Ultrassom intracoronário

Todos os exames de USIC foram realizados nos procedimentos índice e no seguimento de 4 meses com a utilização de um cateter mecânico com transdutor rotacional de 40 MHz recoberto por bainha de 2,6 F (Atlantis SR Pro, Boston Scientific, Natick, Estados Unidos) e um console para imagem (iLab, Boston Scientific, Natick, Estados Unidos). O cateter era conectado a um dispositivo de tração motorizada e as imagens foram adquiridas continuamente, com velocidade constante de 0,5 mm/s, através do segmento que recebeu o stent, incluindo, no mínimo, os 5 mm distais e proximais ao stent. Todas as imagens foram armazenadas em formato digital para análise subsequente, de acordo com as recomendações do *American College of Cardiology's Clinical Expert Consensus Document on IVUS*<sup>15</sup>. Todas as imagens foram analisadas *off-line* no laboratório central independente por dois operadores experientes e cegos para o tratamento, utilizando um programa de planimetria computadorizado semiautomático (EchoPlaque version 3.0, INDEC Systems, Inc., Mountain View, Estados Unidos). Os parâmetros quantitativos das áreas transversais do lúmen, stent e vaso foram determinados. A área de hiperplasia intimal foi calculada como a área do stent menos a área do lúmen obtidas na avaliação tardia. Os volumes do lúmen, do stent e do vaso foram calculados utilizando-se a regra de Simpson.<sup>15</sup> O volume da hiperplasia intimal foi determinado pela diferença entre os volumes do stent e do lúmen obtidos na fase tardia. A porcentagem de volume de obstrução intrastent foi determinado como volume hiperplasia intimal/volume do stent x 100. A posição

incompleta do stent foi definida como  $\geq 1$  haste do stent claramente separada da parede do vaso, com evidência de movimentação do sangue atrás das hastas, em um segmento não sobreposto a ramo lateral<sup>16</sup>, e caracterizada como persistente (presente no período basal e no seguimento), resolvida (presente no período basal, mas não mais visualizada no seguimento) e adquirida (não presente no período basal e identificada no seguimento).<sup>17</sup>

## Desfechos e definições do estudo

Os desfechos primários consistiram da perda luminal tardia e pela porcentagem de volume de obstrução intrastent medidas, respectivamente, por ACQ e USIC seriados, no seguimento de 4 meses. Os desfechos secundários foram reestenose angiográfica binária, definida como estenose com diâmetro  $\geq 50\%$  na angiografia de seguimento, variação dos volumes obtidos pelo USIC e desfechos clínicos. Os desfechos clínicos incluíram a incidência de eventos cardíacos adversos maiores (ECAM), definidos como morte, infarto do miocárdio (IM) e revascularização da lesão-alvo (RLA) guiada clinicamente. A menos que outra causa tenha sido claramente documentada, todas as mortes foram consideradas de origem cardíaca. O diagnóstico de IM foi feito de acordo com os critérios propostos pelo Academic Research Consortium (ARC).<sup>18</sup> A RLA foi definida como necessidade de qualquer procedimento de RLA na presença de reestenose angiográfica e sinais e sintomas de isquemia. A trombose do stent foi classificada de acordo com os critérios do ARC.<sup>18</sup>

## Métodos estatísticos

Para a estatística descritiva, os dados categóricos são apresentados como números absolutos e porcentagens e as variáveis contínuas, como média  $\pm$  desvio padrão ou mediana (interquartil 25 a 75), conforme indicado. As variáveis categóricas foram comparadas pelo uso dos testes exato de Fisher ou qui-quadrado. Após testar a normalidade dos dados com o teste de Kolmogorov-Smirnov, as variáveis contínuas foram comparadas pelo teste *t* de Student (pareado e não-pareado, de acordo com os dados comparados). Caso contrário, utilizou-se o teste U de Mann-Whitney ou o Wilcoxon Rank Signed Test. Valor de *P* bicaudal  $< 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. O software estatístico SPSS versão 13.0 (SPSS, Chicago, Estados Unidos) foi utilizado para todas as análises.

## RESULTADOS

### Características basais do paciente, da lesão e do procedimento

De agosto a novembro de 2009, 31 pacientes foram incluídos no estudo: 16 foram alocados para tratamento com o stent Amazonia-PAX e 15, com o stent Taxus Liberté. A Tabela 1 apresenta as características demográficas e clínicas basais de toda a população.



**TABELA 1**  
**Características demográficas e clínicas de base**

	Amazonia-PAX (n = 16)	Taxus Liberté (n = 15)	Valor de P
Idade, anos (média ± desvio padrão)	57,5 ± 6,4	59,5 ± 10,5	0,53
Mulheres, n (%)	5 (31,2)	7 (46,7)	0,71
Diabetes, n (%)	6 (37,5)	5 (33,3)	0,99
Dependente de insulina	0	2 (13,3)	0,22
HAS, n (%)	14 (87,5)	13 (86,6)	0,99
Hiperlipidemia, n (%)	8 (50)	8 (53,3)	0,99
Tabagismo atual, n (%)	10 (62,5)	11 (73,3)	0,7
História familiar de DAC, n (%)	9 (56,2)	6 (40)	0,37
IM prévio, n (%)	9 (56,2)	9 (60)	0,99
ICP prévia, n (%)	2 (12,5)	4 (26,7)	0,39
RM prévia, n (%)	0	0	NA
Apresentação clínica, n (%)			0,84
Isquemia silenciosa	4 (25)	2 (13,3)	
Angina estável	11 (68,7)	11 (73,3)	
Angina instável	1 (6,2)	2 (13,3)	

DAC = doença arterial coronária; HAS = hipertensão arterial sistêmica; ICP = intervenção coronária percutânea; IM = infarto do miocárdio; NA = não-aplicável; RM = cirurgia de revascularização do miocárdio.

Não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos. No geral, a média das idades foi de  $58,5 \pm 8,4$  anos e 35,5% eram diabéticos. A doença arterial coronária estável foi a apresentação clínica mais prevalente (90,3%). A Tabela 2 apresenta as características angiográficas basais e do procedimento. A artéria descendente anterior foi o vaso tratado com maior frequência nos dois grupos e a maioria das lesões-alvo tinha características não-complexas (classificação do ACC/AHA A/B1: 87,1%). O stent designado foi implantado com sucesso em todos os casos. Um paciente no grupo Amazonia-PAX teve dissecação na borda distal após o implante do stent e necessitou de um segundo stent. O procedimento foi bem-sucedido em todos os casos.

#### Angiografia coronária quantitativa

A avaliação angiográfica quantitativa das lesões-alvo antes da intervenção é apresentada na Tabela 2. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos. A Tabela 3 apresenta a avaliação da ACQ após o procedimento e no seguimento de 4 meses. Após o procedimento, o diâmetro luminal mínimo intrastent, o porcentual do diâmetro de estenose e o ganho agudo foram semelhantes entre os grupos. No seguimento de 4 meses, embora sem diferença estatisticamente significativa, o stent Amazonia-PAX apresentou diâmetro luminal mínimo intrastent menor e porcentual do diâmetro de estenose intrastent maior quando comparado ao stent Taxus Liberté. A perda luminal tardia intrastent também foi maior no stent Amazonia-PAX [ $0,77$  ( $0,47-1,05$ ) mm vs.  $0,42$  ( $0,17-0,86$ ) mm;  $P = 0,29$ ], mas

sem aumento da ocorrência de reestenose angiográfica binária.

#### Ultrassom intracoronário

A avaliação com USIC não foi realizada em um paciente do grupo Amazonia-PAX, em decorrência de presença de reestenose intrastent suboclusiva. Portanto, avaliações seriadas por USIC foram realizadas em 15 pacientes de cada grupo, e os resultados são apresentados na Tabela 4. O grupo Amazonia-PAX mostrou volume do vaso, stent e lúmen maiores no período basal e na avaliação do seguimento de 4 meses em comparação com os pacientes tratados com o stent Taxus Liberté. Houve tendência para remodelamento positivo do vaso no grupo que recebeu o stent Taxus Liberté aos 4 meses de evolução. Esse fenômeno não foi observado após o implante do stent Amazonia-PAX (Figura 3). Quanto aos parâmetros de eficácia, embora significância estatística não tenha sido alcançada, o stent Amazonia-PAX apresentou maior volume de hiperplasia neointimal aos 4 meses ( $38,2 \pm 24,7$  mm<sup>3</sup> vs.  $21,8 \pm 29,4$  mm<sup>3</sup>;  $P = 0,11$ ), gerando tendência para maior porcentual de obstrução volumétrica ( $19,2 \pm 9,5\%$  vs.  $9,3 \pm 10,1\%$ ;  $P = 0,08$ ) (Figura 4).

Após o procedimento, identificou-se aposição incompleta do stent em um paciente no grupo Amazonia-PAX, a qual persistiu até a avaliação de 4 meses. Além disso, outro caso de aposição incompleta do stent, que não estava presente na avaliação pós-procedimento, foi identificado na avaliação aos 4 meses,

**TABELA 2**  
**Características angiográficas de base e características do procedimento**

	Amazonia-PAX (n = 16)	Taxus Liberté (n = 15)	Valor de P
Vaso-alvo, n (%)			
DA	9 (56,3)	7 (46,6)	0,25
Cx	1 (6,2)	6 (40)	0,04
CD	6 (37,5)	2 (13,3)	0,11
Lesões tipo B2/C*, n (%)	2 (12,5)	2 (13,3)	0,95
Calcificação moderada/grave, n (%)	3 (18,8)	1 (6,6)	0,32
Diâmetro de referência do vaso, mm	3,01 [2,95-3,04]	2,91 [2,81-2,97]	0,08
Extensão da lesão, mm	13,4 [11,4-15,3]	13,3 [10,4-16,4]	0,95
Diâmetro luminal mínimo, mm	0,84 [0,55-1,16]	0,96 [0,76-1,11]	0,77
Diâmetro de estenose, %	70,5 [65,6-80,7]	66,2 [62,3-74,3]	0,36
Pré-dilatação da lesão, n (%)	6 (37,5)	7 (46,6)	0,72
Diâmetro nominal do stent, mm	3,2 ± 0,81	3,0 ± 0,83	0,82
Extensão nominal do stent, mm	18,4 ± 3,4	19,2 ± 4,1	0,88
Pressão de liberação do stent, atm	13,5 ± 4,5	11,7 ± 5,1	0,2
Necessidade de stents adicionais, n (%)	1	0	0,99
Pós-dilatação, n (%)	15 (93,7)	11 (73,3)	0,17
Razão balão-artéria	1,1 [1,1-1,2]	1,1 [1,0-1,1]	0,02
Pressão máxima de dilatação, atm	18,9 ± 3,9	18,2 ± 4,3	0,8
Sucesso do procedimento, n (%)	16 (100)	15 (100)	NA

\* Classificação do American College of Cardiology/American Heart Association.

CD = artéria coronária direita; Cx = artéria circunflexa; DA = artéria descendente anterior; n = número de pacientes; NA = não-aplicável.

**TABELA 3**  
**Resultados da angiografia coronária quantitativa após o procedimento e no seguimento de 4 meses**

	Amazonia-PAX (n = 16)	Taxus Liberté (n = 15)	Valor de P
Resultados pós-procedimento			
DRV, mm	3,16 [2,96-3,44]	3,02 [2,88-3,07]	0,17
DLM intrastent, mm	2,99 [2,57-3,30]	2,88 [2,65-2,96]	0,77
DLM intrassegmento, mm	2,64 [2,51-2,98]	2,49 [2,16-2,68]	0,22
DE intrastent, %	8,8 [5,3-10]	3,5 [3,0-6,8]	0,31
DE intrassegmento, %	14,4 [11,5-22,1]	16,8 [11,2-20,9]	0,73
Ganho agudo intrastent, mm	1,90 [1,63-2,40]	1,92 [1,72-2,16]	0,63
Ganho agudo intrassegmento, mm	1,69 [1,51-2,21]	1,53 [1,19-1,88]	0,17
Resultados do seguimento de 4 meses			
DRV, mm	3,06 [2,69-3,19]	2,84 [2,74-3,03]	0,52
DLM intrastent, mm	2,10 [1,70-2,39]	2,35 [2,0-2,58]	0,41
DLM intrassegmento, mm	2,02 [1,64-2,21]	2,03 [1,50-2,44]	0,92
DE intrastent, %	31,9 [20,2-38]	15,8 [4,8-29,8]	0,15
DE intrassegmento, %	31,2 [26,6-40,9]	28,1 [14,2-48,6]	0,01
Perda tardia intrastent, mm	0,77 [0,47-1,05]	0,42 [0,17-0,86]	0,29
Perda tardia intrassegmento, mm	0,69 [0,26-1,01]	0,26 [0,09-0,89]	0,6
Reestenose binária intrastent*, n (%)	2 (12,5)	3 (20)	0,32

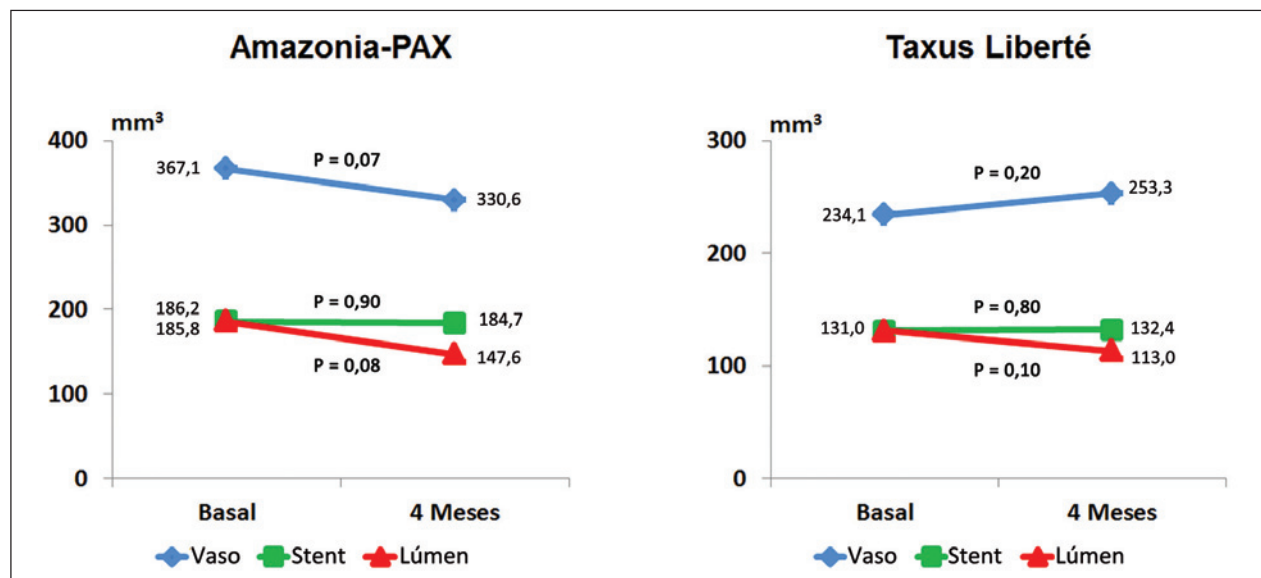
\* Reestenose binária intrastent foi definida como diâmetro de estenose ≥ 50% localizada dentro do stent, na avaliação angiográfica aos 4 meses.

DE = diâmetro da estenose; DLM = diâmetro luminal mínimo; DRV = diâmetro de referência do vaso; n = número de pacientes.

**TABELA 4**  
**Resultados do ultrassom intravascular seriado**

	Amazonia-PAX (n = 16)	Taxus Liberté (n = 15)	Valor de P*
Volume do vaso, mm <sup>3</sup>			
Pós-procedimento	367,1 ± 201,5	234,1 ± 92,5	0,03
Seguimento de 4 meses	330,6 ± 163,6	253,3 ± 68,5	0,001
Valor de P <sup>†</sup>	0,07	0,2	
Volume do stent, mm <sup>3</sup>			
Pós-procedimento	185,8 ± 81,7	131,0 ± 47,5	0,03
Seguimento de 4 meses	184,7 ± 84,1	132,4 ± 32,8	0,04
Valor de P <sup>†</sup>	0,9	0,8	
Volume do lúmen, mm <sup>3</sup>			
Pós-procedimento	186,2 ± 81,8	131,1 ± 47,5	0,03
Seguimento de 4 meses	147,6 ± 84,2	113,0 ± 31,2	< 0,001
Valor de P <sup>†</sup>	0,08	0,1	
Volume de hiperplasia intimal após 4 meses, mm <sup>3</sup>	38,2 ± 24,7	21,8 ± 29,4	0,10
Obstrução volumétrica pela hiperplasia intimal, %	19,2 ± 9,5	9,3 ± 10,1	0,08
Malaposição das hastes pós-procedimento, n (%)	2 (13)	3 (19,5)	0,6
Malaposição das hastes aos 4 meses, n (%)			0,5
Persistente	1 (6,5)	0	
Resolvida	1 (6,5)	0	
Adquirida	1 (6,5)	3 (20)	

\* Teste t de Student não-pareado. † Teste t de Student pareado.  
n = número de pacientes.



**Figura 3** - Variação de volume detectada por ultrassom intracoronário. Não foram observadas diferenças no volume do stent até 4 meses em nenhum dos grupos. O stent Amazonia-PAX apresentou tendência a redução maior do volume da luz, do período pós-procedimento até 4 meses. É interessante observar que houve tendência para remodelamento vascular positivo no grupo com Taxus Liberté, que não foi observada com o stent Amazonia-PAX.

configurando um caso de aposição incompleta do stent tardia adquirida. No grupo com Taxus Liberté, não

houve casos de aposição incompleta do stent aguda identificados logo após o procedimento. Entretanto,

três casos de aposição incompleta do stent tardia adquirida foram detectados no seguimento de 4 meses. Além disso, o volume do segmento da aposição incompleta do stent com o Taxus Liberté foi duas vezes maior que o observado com o stent Amazonia-PAX ( $1,6 \pm 5,2 \text{ mm}^3$  vs.  $0,8 \pm 1,9 \text{ mm}^3$ ;  $P = 0,6$ ).

### SEGUIMENTO CLÍNICO

Até 12 meses de acompanhamento clínico houve um único caso de óbito (6,25%) na coorte do Taxus Liberté. Ademais, houve dois casos de IM (os dois na coorte do Amazonia-PAX) e 6 casos de RLA (2 na coorte Amazonia-PAX e 4 no grupo Taxus Liberté). Por causa do tamanho da amostra, nenhum dos achados clínicos atingiu significância estatística (Tabela 5). Além

disso, não foram observados casos de trombose do stent na população do estudo até um ano.

### DISCUSSÃO

O estudo PAX-A é um estudo *first-in-man*, com o objetivo de avaliar a segurança e a eficácia do novo stent Amazonia-PAX, liberador de paclitaxel sem polímero. O stent Taxus Liberté, já amplamente estudado, e que libera paclitaxel através de um polímero durável, foi escolhido para representar o grupo controle. Neste estudo, o Amazonia-PAX demonstrou menor eficácia na supressão de formação de hiperplasia intimal em comparação com o Taxus Liberté, conforme demonstrado pela maior perda luminal tardia angiográfica e maior acúmulo de tecido neointimal e obstrução volumétrica pelo USIC. Além disso, ao contrário do Taxus Liberté, o stent sem cobertura polimérica não apresentou sinais de remodelamento vascular positivo na avaliação invasiva de 4 meses.

Os SFs são uma tecnologia inovadora e revolucionaram profundamente o tratamento percutâneo da doença arterial coronária. Esses stents liberam um agente antiproliferativo diretamente na parede vascular, e foram concebidos originariamente para suprimir o tecido neointimal formado após o implante intravascular de stents coronários, a principal desvantagem do stent convencional (SNF). Entretanto, a segurança a longo prazo dos SFs tem sido questionada, em decorrência da documentação de taxas mais elevadas de trombooses tardia e muito tardia, desfecho raro mas potencialmente fatal.<sup>3,5,19-21</sup> Embora a etiologia da trombose tardia dos SFs seja multifatorial, a cicatrização demorada<sup>8,9,22</sup> e a reação inflamatória vascular local aumen-

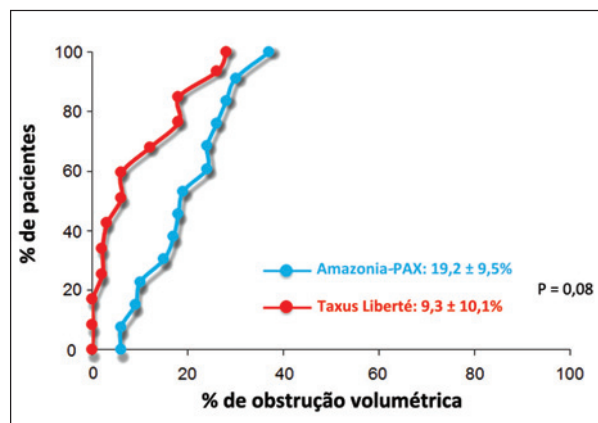


Figura 4 - Distribuição do percentual de obstrução volumétrica do stent causada por hiperplasia intimal.

TABELA 5  
Desfechos clínicos

Eventos adversos por paciente (eventos hierárquicos)	Amazonia-PAX (n = 16)	Taxus Liberté (n = 15)	Valor de P
Intra-hospitalar, n (%)			
Óbito de qualquer causa	0	0	N/A
IM	1 (6,3)	0	N/A
RLA	0	0	N/A
RVA (incluindo RLA)	0	0	N/A
ECAM (óbito, IM, RLA)	1 (6,3)	0	N/A
12 ± 1 meses (eventos cumulativos), n (%)			
Óbito de qualquer causa	0	1 (6,3)	N/A
IM	2 (12,5)	0	N/A
RLA	2 (12,5)	4 (26,7)	0,2
RVA (incluindo RLA)	2 (12,5)	4 (26,7)	0,2
ECAM (óbito, IM, RLA)	3 (18,7)	4 (26,7)	0,4

ECAM = eventos cardíacos adversos maiores; IM = infarto do miocárdio; n = número de pacientes; NA = não-aplicável; RLA = revascularização da lesão-alvo; RVA = revascularização do vaso-alvo.

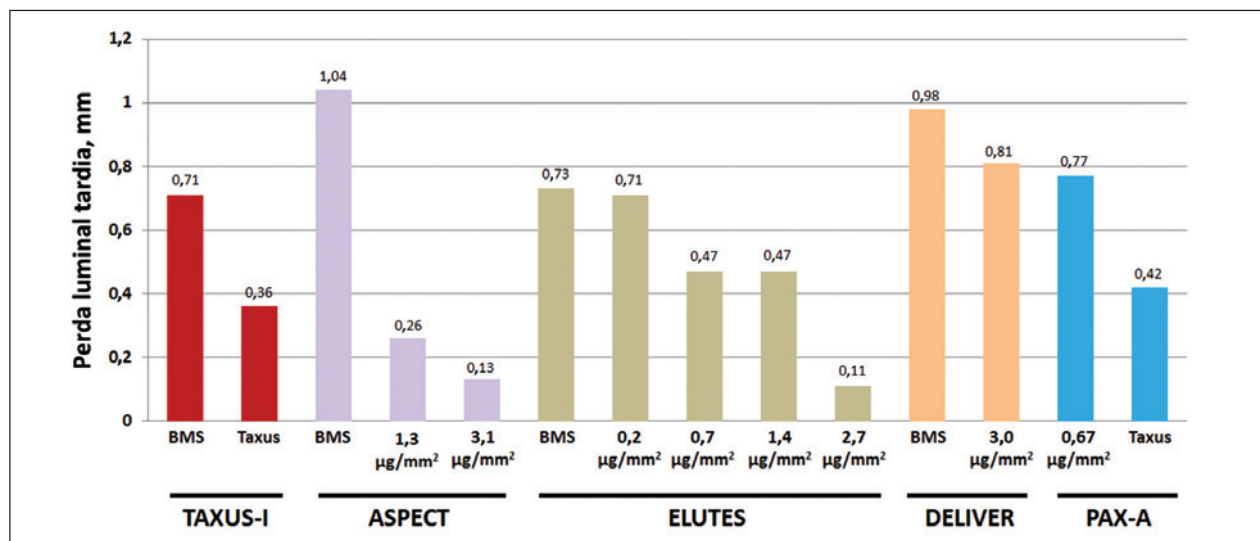


tada, potencialmente relacionadas ao medicamento antiproliferativo, ao polímero ou ambos<sup>6,7,23</sup>, demonstraram ter importante papel causador do fenômeno.

O desafio no desenvolvimento de novos SFs tem sido melhorar seu perfil de segurança, sem comprometer a alta eficácia antirreestenótica já obtida com os SFs disponíveis atualmente. Para melhora da segurança, a eliminação do polímero da composição dos SFs surgiu como estratégia bastante atraente. Até o momento, foram realizados ou estão sendo conduzidos diversos programas para testar uma série de sistemas de nova geração de SFs sem polímero.<sup>24-27</sup> Stents eluidores de paclitaxel sem cobertura polimérica já foram avaliados em estudos anteriores sem muito sucesso. No estudo *Asian Paclitaxel-Eluting Stent Clinical Trial* (ASPECT)<sup>24</sup>, 177 pacientes foram randomizados para receber um SNF ou uma de duas doses disponíveis de um stent eluidor de paclitaxel não-polimérico (dose baixa, 1,28 µg/mm<sup>2</sup>, ou dose alta, 3,10 µg/mm<sup>2</sup>). Após seis meses, observou-se redução dose-dependente do acúmulo de hiperplasia intimal mensurada pela perda luminal tardia (1,04 ± 0,83 mm nos SNFs vs. 0,57 ± 0,71 mm no stent eluidor de paclitaxel com dose baixa vs. 0,29 ± 0,72 mm no stent eluidor de paclitaxel com dose elevada; P < 0,001)<sup>24</sup> e volume de hiperplasia intimal por USIC (31 ± 22 mm<sup>3</sup> nos SNFs vs. 18 ± 15 mm<sup>3</sup> nos stents eluidores de paclitaxel com dose baixa vs. 13 ± 14 mm<sup>3</sup> nos stents eluidores de paclitaxel com dose elevada; P < 0,001)<sup>28</sup> (Figura 5). Da mesma forma, o estudo *European Evaluation of the Paclitaxel Eluting Stent* (ELUTES)<sup>25</sup> avaliou a eficácia de stents eluidores de paclitaxel sem polímero carregados

com várias doses do fármaco (0,2 µg/mm<sup>2</sup>, 0,7 µg/mm<sup>2</sup>, 1,4 µg/mm<sup>2</sup> e 2,7 µg/mm<sup>2</sup>), e também demonstrou significativa redução dose-dependente da perda luminal tardia (0,73 ± 0,73 mm nos SNFs vs. 0,11 ± 0,50 mm no grupo com stent eluidor de paclitaxel com 2,7 µg/mm<sup>2</sup>; P = 0,002) e reestenose binária (20,6% nos SNFs vs. 3,2% no stent eluidor de paclitaxel com 2,7 µg/mm<sup>2</sup>; P = 0,056) (Figura 5). Entretanto, o acompanhamento invasivo de 2 anos do estudo ASPECT revelou perda desses encorajadores resultados iniciais, com o acúmulo contínuo de hiperplasia intimal nos pacientes tratados com stent eluidor de paclitaxel sem cobertura polimérica. Esse fenômeno de *late catch-up* foi especialmente mais pronunciado no grupo de pacientes tratados com stent eluidor de paclitaxel com dose elevada (perda luminal tardia de 6 meses a 2 anos: -0,4 ± 0,5 mm nos SNFs vs. 0,2 ± 0,6 mm nos stents eluidores de paclitaxel com dose baixa vs. 0,6 ± 0,8 mm no stent eluidor de paclitaxel com dose alta; P = 0,001; volume de hiperplasia intimal de 6 meses a 2 anos: 1 ± 13 mm<sup>3</sup> nos SNFs vs. 4 ± 7 mm<sup>3</sup> no stent eluidor de paclitaxel com dose baixa e 13 ± 14 mm<sup>3</sup> no stent eluidor de paclitaxel com dose alta; P = 0,016).<sup>29</sup>

O estudo DELIVER<sup>26</sup> comparou o stent RX ACHIEVE carregado com cobertura não-polimérica de paclitaxel com densidade de dose de 3 µg/mm<sup>2</sup> com os SNFs. A redução significativa da proliferação neointimal promovida pelo stent eluidor de paclitaxel sem polímero no seguimento de 8 meses (perda luminal tardia de 0,81mm vs. 0,98 mm; P = 0,003) foi insuficiente para atingir os desfechos primários pré-especificados de redução das taxas de reestenose binária aos 8 meses



**Figura 5** - Gráfico comparativo da eficácia dos sistemas de stent eluidores de paclitaxel com e sem polímero. Os resultados do estudo PAX-A (em azul) são comparados com os resultados de estudos anteriores ASPECT, ELUTES e DELIVER, nos quais foram testadas diferentes doses de paclitaxel liberadas por stents não-poliméricos. Os resultados do estudo TAXUS-I, em que o stent Taxus (com polímero durável) foi utilizado em lesões coronárias não-complexas, também são apresentados para comparação. A densidade do paclitaxel utilizada no stent Taxus dos estudos TAXUS-I e PAX-A foi a mesma (1,0 µg/mm<sup>2</sup>). Todos os stents eluidores de paclitaxel sem polímero são representados no gráfico, de acordo com a concentração da dose de paclitaxel.

(14,9% vs. 20,6%;  $P = 0,076$ ) e das taxas de falência do vaso-alvo após 9 meses (11,9% vs. 14,5%;  $P = 0,12$ ).

No estudo PAX-A, o stent Amazonia-PAX apresentou capacidade inferior para suprimir a formação de hiperplasia intimal em comparação com o stent Taxus Liberté. A perda luminal tardia de 0,77 mm observada 4 meses após o implante do stent Amazonia-PAX é mais consistente com a perda luminal tardia observada após implante de SNFs em lesões com complexidade semelhante (Figura 5). Por outro lado, o stent Taxus Liberté apresentou perda luminal tardia na faixa usual de 0,4 mm. Não houve diferenças para as taxas de reestenose angiográfica binária e necessidade de novas revascularizações. Entretanto, não se deve superestimar a ausência de significância estatística para essas comparações, o que deve ser atribuído, em grande parte, ao pequeno tamanho da amostra. Mauri et al.<sup>30</sup> demonstraram relação monotônica entre a perda tardia e o risco de reestenose. De acordo com um modelo matemático, os autores propuseram que o aumento de 0,2 mm a 0,4 mm na perda luminal tardia resultaria em aumento da taxa de reestenose de 3,1%, enquanto o aumento da perda luminal tardia de 0,4 mm a 0,6 mm promoveria aumento duas vezes maior da taxa de reestenose para 6,4%. Portanto, taxas mais elevadas de reestenose e necessidade de novas revascularizações podem ser esperadas para um SF que gera perda luminal tardia de 0,77 mm após 4 meses de seu implante, quando aplicado a maior número de pacientes e em casos mais complexos.

Várias características de um sistema de SF contribuem para sua eficácia e segurança clínica, mais notoriamente o desenho do stent, o medicamento ativo, e o modo e o tempo de liberação do fármaco. Já foi demonstrado que dispositivos com hastes mais finas se associam a redução significativa das taxas de reestenose angiográfica e clínica na era dos SNFs.<sup>31,32</sup> Nesse sentido, a plataforma do Amazonia-PAX, com hastes com 73  $\mu\text{m}$  de espessura, é altamente competitiva e mais fina que a dos SFs de segunda geração aprovados atualmente pelo Food and Drug Administration (FDA): stent Xience V/Promus, 81  $\mu\text{m}$ ; e stent Endeavor, 91  $\mu\text{m}$ . Em relação ao medicamento ativo, o paclitaxel é um composto estabilizador de microtúbulos com potente atividade antitumoral, e que inibe a proliferação de células musculares lisas nas fases G0/G1 e G2/M.<sup>33,34</sup> A compatibilidade vascular e a eficácia do paclitaxel na redução de hiperplasia intimal foram demonstradas em estudos *in vitro* e *in vivo*<sup>33,35-37</sup>, e sua eficácia foi comprovada em ampla variedade de contextos clínicos e angiográficos.<sup>38-43</sup> Embora tenha sido demonstrada inibição dose-dependente da hiperplasia intimal nos estudos ASPECT e ELUTES, o stent Amazonia-PAX com dose de paclitaxel de 0,67  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  apresentou perda tardia (0,77 mm) e taxa de reestenose binária (12,5%) semelhantes àquelas geradas pelo stent testado no estudo DELIVER<sup>26</sup>, que utilizou uma dose con-

sideravelmente maior (3  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ) de paclitaxel (perda luminal tardia: 0,81 mm; taxa de reestenose binária: 14,9%). Nakamura et al.<sup>44</sup> também demonstraram ser possível manter perfil de eficácia equivalente ao do stent Cypher com stent eluidor de sirolimus utilizando 70% e até mesmo 45% de sua dose original. A toxicidade vascular local induzida por altas doses do fármaco antiproliferativo pode aumentar o risco de cicatrização arterial inadequada e endotelização incompleta.<sup>45,46</sup> Reestenose tardia também pode ser causada por toxicidade induzida por altas doses do fármaco.<sup>29,35</sup> De fato, significativo acúmulo continuado de hiperplasia intimal foi observado entre 6 meses e 2 anos nos pacientes tratados com SFs não-poliméricos liberadores de paclitaxel em alta dose (3,10  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ) no estudo ASPECT, anulando de forma considerável a alta inibição intimal obtida inicialmente aos 6 meses.<sup>29</sup> Utilizando uma densidade menor de paclitaxel (1  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ), o stent Taxus demonstrou resposta inflamatória moderada sem evidência de eosinófilos e aumento do acúmulo de fibrina com endotelização quase completa após 28 dias.<sup>9</sup> Portanto, o uso de doses mais baixas do fármaco seria desejável, visando a aumentar o perfil de segurança, desde que a eficácia não fosse comprometida, com grau aceitável de inibição intimal. A baixa dose de paclitaxel aplicada no stent Amazonia-PAX pode proporcionar benefício potencial na redução de toxicidade vascular local, o que se pode presumir indiretamente pela ausência de remodelamento vascular positivo nas avaliações seriadas por USIC neste estudo.

Apesar da dose mais baixa de paclitaxel utilizada no Amazonia-PAX, acreditamos fortemente que o mecanismo mais provavelmente responsável pela perda de eficácia desse dispositivo está relacionado à cinética de liberação do fármaco. O stent Amazonia-PAX tem perfil de eluição bifásico do paclitaxel, com liberação inicial de 33% a 52% do fármaco nas primeiras 8 horas, seguida por liberação mais lenta do restante do medicamento em até 45 dias. Conforme indicado na Figura 2, essa cinética de liberação, com cerca de metade da dose total do medicamento liberada nas primeiras horas, é muito mais rápida que o perfil de eluição do stent Taxus, e é muito semelhante à cinética de liberação do zotarolimus pelo stent Endeavor, que produz a maior quantidade de proliferação neointimal (perda tardia ~ 0,6 mm) dentre todos os SFs com polímeros duráveis aprovados pelo FDA dos Estados Unidos.<sup>47</sup> No estudo ISAR-TEST 3<sup>48</sup>, três stents eluidores de sirolimus com estratégias de cobertura diferentes foram comparados: um stent eluidor de sirolimus sem polímero, um stent eluidor de sirolimus com polímero biodegradável e um stent eluidor de sirolimus com polímero durável (Cypher<sup>TM</sup>). O stent eluidor de sirolimus não-polimérico, que libera dois terços do fármaco na primeira semana e o restante nas duas semanas seguintes, teve eficácia inferior em comparação com o stent Cypher<sup>TM</sup> (polímero durável) e com o stent com polímero biodegradável, o qual libera sirolimus por um período

mais longo (6-9 semanas). Em outro estudo, apesar de utilizar dose muito menor de sirolimus ( $2,9 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ ) que a utilizada no stent Cypher™ ( $7,8 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ ), o novo stent VESTAsync, sem cobertura polimérica, provou ser eficaz, reduzindo a perda luminal tardia ( $0,3 \pm 0,25 \text{ mm}$  após 4 meses;  $0,36 \pm 0,23$  após 9 meses) e formação de hiperplasia intimal (porcentagem de volume de obstrução:  $2,6 \pm 2,2\%$  após 4 meses;  $4 \pm 2,2\%$  após 9 meses), sem evidência do fenômeno de *late catch-up* detectado por ACQ ou USIC.<sup>49</sup> Curiosamente, o stent VESTAsync tem perfil de eluição similar ao do stent Cypher™ na primeira hora, diminuindo a velocidade de liberação do sirolimus para menos da metade da velocidade do Cypher™ a partir de então, liberando o restante do fármaco por aproximadamente 3 meses. Essas observações destacam a importância de um perfil de eluição adequado do fármaco antiproliferativo.

Finalmente, a perda significativa do fármaco durante o carreamento e o implante do stent também pode contribuir para a menor eficácia do stent Amazonia-PAX. Nesse sistema não-polimérico, o paclitaxel puro, aplicado sobre as hastes do stent, é exposto ao contato direto com a corrente sanguínea e com a parede do vaso. Como não há polímero para manter o fármaco e modular sua liberação, a absorção de paclitaxel pela parede do vaso é determinada apenas pela velocidade na qual o fármaco cruza a membrana celular. Um estudo pré-clínico com stent eluidor de paclitaxel sem polímero demonstrou que a quantidade de paclitaxel que permanece no stent após sua liberação é de 72% após 4 horas, de 53% após 4 dias e de apenas 31% após 14 dias.<sup>25</sup>

### Limitações do estudo

O pequeno tamanho da amostra, a inclusão de lesões não-complexas e o acompanhamento invasivo a curto prazo (4 meses) são as principais limitações do presente estudo, o qual não tem poder suficiente para demonstrar diferenças acerca dos desfechos clínicos e não permite conclusões definitivas sobre a segurança e a eficácia a longo prazo do dispositivo estudado. Além disso, os achados de ACQ e USIC no acompanhamento de 4 meses não representam o estágio final do processo de cicatrização vascular após o implante de SF. Entretanto, estudos *first-in-man* são desenhados para avaliar a factibilidade e a segurança aguda de novos dispositivos em um pequeno grupo de pacientes, antes de sua aplicação em estudos maiores com cenários mais complexos e avaliações de prazo mais longo.

### CONCLUSÕES

O stent eluidor de paclitaxel sem polímero Amazonia-PAX promoveu inibição moderada da hiperplasia intimal em comparação com o stent eluidor de paclitaxel de primeira geração, com polímero durável, Taxus Liberté. Os processos de aplicação e carreamento do fármaco associados ao perfil de liberação mais rápido

parecem comprometer a eficácia antirreestenótica desse novo sistema de SF sem cobertura polimérica.

### CONFLITO DE INTERESSES

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

### REFERÊNCIAS

1. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9591):937-48.
2. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation*. 2009;119(25):3198-206.
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; discussion 1455.
4. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet*. 2007;369(9562):667-78.
5. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med*. 2007;356(10):1009-19.
6. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation*. 2004;109(6):701-5.
7. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(1):193-202.
8. Finn AV, Joner M, Nakazawa G, Kolodgie F, Newell J, John MC, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation*. 2007;115(18):2435-41.
9. Finn AV, Nakazawa G, Joner M, Kolodgie FD, Mont EK, Gold HK, et al. Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(7):1500-10.
10. Luscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2007;115(8):1051-8.
11. Nakazawa G, Finn AV, Joner M, Ladich E, Kutys R, Mont EK, et al. Delayed arterial healing and increased late stent thrombosis at culprit sites after drug-eluting stent placement for acute myocardial infarction patients: an autopsy study. *Circulation*. 2008;118(11):1138-45.
12. van der Giessen WJ, Lincoff AM, Schwartz RS, van Beusekom HM, Serruys PW, Holmes DR Jr, et al. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation*. 1996;94(7):1690-7.
13. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, DiSciascio G, Deligonul U, Topol EJ, et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. *Circulation*. 1990;82(4):1193-202.

14. van der Zwet PM, Reiber JH. A new approach for the quantification of complex lesion morphology: the gradient field transform; basic principles and validation results. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24(1):216-24.
15. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(5):1478-92.
16. Cook S, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Morger C, Seiler C, et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation.* 2007;115(18):2426-34.
17. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Park DW, Park KM, Lee BK, et al. Late stent malapposition after drug-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound analysis with long-term follow-up. *Circulation.* 2006;113(3):414-9.
18. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation.* 2007;115(17):2344-51.
19. Feres F, Costa JR Jr, Abizaid A. Very late thrombosis after drug-eluting stents. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;68(1):83-8.
20. Beohar N, Davidson CJ, Kip KE, Goodreau L, Vlachos HA, Meyers SN, et al. Outcomes and complications associated with off-label and untested use of drug-eluting stents. *JAMA.* 2007;297(18):1992-2000.
21. Win HK, Caldera AE, Maresh K, Lopez J, Rihal CS, Parikh MA, et al. Clinical outcomes and stent thrombosis following off-label use of drug-eluting stents. *JAMA.* 2007;297(18):2001-9.
22. Kotani J, Awata M, Nanto S, Uematsu M, Oshima F, Minamiguchi H, et al. Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angioscopic findings. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(10):2108-11.
23. Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, Hoffman JM, Samore MH, Alvarez J, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):175-81.
24. Park SJ, Shim WH, Ho DS, Raizner AE, Park SW, Hong MK, et al. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N Engl J Med.* 2003;348(16):1537-45.
25. Gershlick A, De Scheerder I, Chevalier B, Stephens-Lloyd A, Camenzind E, Vrints C, et al. Inhibition of restenosis with a paclitaxel-eluting, polymer-free coronary stent: the European evaluation of paclitaxel Eluting Stent (ELUTES) trial. *Circulation.* 2004;109(4):487-93.
26. Lansky AJ, Costa RA, Mintz GS, Tsuchiya Y, Midei M, Cox DA, et al. Non-polymer-based paclitaxel-coated coronary stents for the treatment of patients with de novo coronary lesions: angiographic follow-up of the DELIVER clinical trial. *Circulation.* 2004;109(16):1948-54.
27. Abizaid A, Costa JR Jr, New drug-eluting stents: an overview on biodegradable and polymer-free next-generation stent systems. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(4):384-93.
28. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Song JM, Han KH, Kang DH, et al. Paclitaxel coating reduces in-stent intimal hyperplasia in human coronary arteries: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the Asian Paclitaxel-Eluting Stent Clinical Trial (ASPECT). *Circulation.* 2003;107(4):517-20.
29. Park DW, Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Song JM, Han KH, et al. Two-year follow-up of the quantitative angiographic and volumetric intravascular ultrasound analysis after nonpolymeric paclitaxel-eluting stent implantation: late "catch-up" phenomenon from ASPECT Study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(12):2432-9.
30. Mauri L, Orav EJ, O'Malley AJ, Moses JW, Leon MB, Holmes DR Jr, et al. Relationship of late loss in lumen diameter to coronary restenosis in sirolimus-eluting stents. *Circulation.* 2005;111(3):321-7.
31. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schuhlen H, Neumann FJ, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation.* 2001;103(23):2816-21.
32. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, Dotzer F, Hausleiter J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(8):1283-8.
33. Axel DI, Kunert W, Goggelmann C, Oberhoff M, Herdeg C, Kuttner A, et al. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation.* 1997;96(2):636-45.
34. Giannakakou P, Robey R, Fojo T, Blagosklonny MV. Low concentrations of paclitaxel induce cell type-dependent p53, p21 and G1/G2 arrest instead of mitotic arrest: molecular determinants of paclitaxel-induced cytotoxicity. *Oncogene.* 2001;20(29):3806-13.
35. Farb A, Heller PF, Shroff S, Cheng L, Kolodgie FD, Carter AJ, et al. Pathological analysis of local delivery of paclitaxel via a polymer-coated stent. *Circulation.* 2001;104(4):473-9.
36. Sollott SJ, Cheng L, Pauly RR, Jenkins GM, Monticone RE, Kuzuya M, et al. Taxol inhibits neointimal smooth muscle cell accumulation after angioplasty in the rat. *J Clin Invest.* 1995;95(4):1869-76.
37. Herdeg C, Oberhoff M, Baumbach A, Blattner A, Axel DI, Schroder S, et al. Local paclitaxel delivery for the prevention of restenosis: biological effects and efficacy in vivo. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(7):1969-76.
38. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;350(3):221-31.
39. Tanabe K, Serruys PW, Grube E, Smits PC, Selbach G, van der Giessen WJ, 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(4):559-64.
40. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, et al. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294(10):1215-23.
41. Hermiller JB, Raizner A, Cannon L, Gurbel PA, Kutcher MA, Wong SC, et al. Outcomes with the polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with diabetes mellitus: the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1172-9.
42. Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ, Gersh BJ, Dangas G, Wong SC, et al. Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009;360(19):1946-59.
43. Werner GS, Krack A, Schwarz G, Prochnau D, Betge S, Figulla HR. Prevention of lesion recurrence in chronic total coronary occlusions by paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(12):2301-6.
44. Nakamura M, Abizaid A, Hirohata A, Honda Y, Sousa JE, Fitzgerald PJ. Efficacy of reduced-dose sirolimus-eluting stents in the human coronary artery: serial IVUS analysis of neointimal hyperplasia and luminal dimension. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;70(7):946-51.
45. Schwartz RS, Chronos NA, Virmani R. Preclinical restenosis

- models and drug-eluting stents: still important, still much to learn. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(7):1373-85.
46. Tada N, Virmani R, Grant G, Bartlett L, Black A, Clavijo C, et al. Polymer-free biolimus a9-coated stent demonstrates more sustained intimal inhibition, improved healing, and reduced inflammation compared with a polymer-coated sirolimus-eluting cypher stent in a porcine model. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(2):174-83.
47. Meredith IT, Ormiston J, Whitbourn R, Kay IP, Muller D, Bonan R, et al. First-in-human study of the Endeavor ABT-578-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent system in de novo native coronary artery lesions: Endeavor I Trial. *EuroIntervention.* 2005;1(2):157-64.
48. Mehilli J, Byrne RA, Wiecek A, Iijima R, Schulz S, Bruskin O, et al. Randomized trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis. *Eur Heart J.* 2008;29(16):1975-82.
49. Costa JR Jr, Abizaid A, Costa R, Feres F, Tanajura LF, Maldonado G, et al. 1-year results of the hydroxyapatite polymer-free sirolimus-eluting stent for the treatment of single de novo coronary lesions: the VESTASYNC I trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2(5):422-7.