

Aplicação Intracoronária de Nanopartículas de Paclitaxel Durante Intervenção Percutânea para Supressão da Hiperplasia Intimal após Implante de Stents Não-Farmacológicos

Daniel Chamié¹, Alexandre Abizaid¹, J. Ribamar Costa Jr.¹, Fausto Feres¹, Gustavo T. Gama¹, Oward Belzares¹, Rodolfo Staico¹, Luiz Alberto Mattos¹, Ricardo A. Costa¹, Dimytri Siqueira¹, Andréa Abizaid¹, Áurea J. Chaves¹, Marinella Centemero¹, Luiz Fernando Tanajura¹, Amanda G. M. R. Sousa¹, J. Eduardo Sousa¹

RESUMO

Introdução: Embora os stents farmacológicos tenham reduzido de forma incontestável o crescimento neointimal e sua consequência clínica direta, a reestenose, questionamentos acerca de sua segurança a longo prazo têm motivado o desenvolvimento de novas tecnologias. A aplicação sistêmica de fármacos antiproliferativos teria o potencial de solucionar o problema da reestenose e ao mesmo tempo amenizar a questão da segurança tardia inerente aos polímeros sintéticos. Recentemente, estudo investigando a administração intravenosa de uma solução de paclitaxel ligado à albumina (ABI-007) produziu efeito discreto na redução da formação de tecido neointimal. Este trabalho teve como objetivo avaliar, por meio da angiografia e do ultrassom intracoronário (USIC) seriados, a efetividade da aplicação intracoronária do ABI-007 na supressão da hiperplasia neointimal após implante de stents não-farmacológicos.

Método: Entre novembro de 2006 e maio de 2007, pacientes portadores de lesões coronárias *de novo*, com extensão ≤ 18 mm, em vasos nativos de 2,5 mm a 3,5 mm de diâmetro, foram submetidos a intervenção coronária percutânea com implante de stents não-farmacológicos, seguida de injeção intracoronária de 70 mg/m² de ABI-007. Avaliação com angiografia e USIC foi programada para todos os pacientes imediatamente após o procedimento e aos seis meses de seguimento. Desfecho primário era a perda luminal tardia (QCA) e o percentual de obstrução volumétrica gerado pela hiperplasia neointimal (USIC) aos seis meses. **Resultados:** Foram incluídos 11 pacientes, com média de idade de $58,4 \pm 7,3$ anos, 54% do sexo feminino e 18,2% de diabéticos. A artéria descendente anterior foi o vaso mais frequentemente tratado (45,5%) e a maioria das lesões era do tipo A/B1 (63,7%). A administração de ABI-007 foi bem tolerada por todos os pacientes. Aos seis meses, a perda luminal tardia foi de $0,84 \pm 0,46$ mm, tendo sido

ABSTRACT

Intracoronary Administration of Paclitaxel Nanoparticles During Percutaneous Coronary Intervention for Intimal Hyperplasia Suppression after Bare-Metal Stent Implantation

Background: Although drug-eluting stents have proven to be highly effective in decreasing neointimal hyperplasia and its direct clinical consequence, restenosis, concerns regarding their long-term safety have led to the development of new technologies. The systemic use of antiproliferative drugs may resolve restenosis while minimizing the long-term safety issues inherent to synthetic polymers. Recently, a study investigating the intravenous administration of albumin-bound paclitaxel (ABI-007) showed that it produced a mild effect on the reduction of neointimal tissue formation. The present study was aimed at investigating, by means of serial angiography and intravascular ultrasound (IVUS), the efficacy of intracoronary ABI-007 administration in the suppression of neointimal hyperplasia after bare-metal stent implantation. **Method:** From November 2006 and May 2007, patients with *de novo* coronary lesions ≤ 18 mm were submitted to percutaneous coronary intervention using bare-metal stents, followed by a 70 mg/m² intracoronary injection of ABI-007. Angiography and IVUS assessment was planned for all of the patients immediately after the procedure and at the six-month follow-up. The primary end-point was late lumen loss (LL) and percent neointimal volume obstruction caused by neointimal hyperplasia (IVUS) at 6 months. **Results:** 11 patients were included, with mean age of 58.4 ± 7.3 years, 54% were female and 18.2% diabetics. Left anterior descending artery was the most frequent vessel treated (45.5%) and most of the lesions were type A/B1 (63.7%). ABI-007 administration was well tolerated by all patients. At the 6-month follow-up, LL was

¹ Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Alexandre Abizaid. Avenida Dr. Dante Pazzanese, 500 – Ibirapuera – São Paulo, SP, Brasil – CEP 04012-909
E-mail: aabizaid@uol.com.br

Recebido em: 21/2/2010 • Aceito em: 1º/4/2010

identificados três casos (27,3%) de reestenose binária. Ao USIC, o percentual de obstrução volumétrica foi de $38,4 \pm 16,2\%$. Não houve casos de remodelamento vascular significativo, nem de má-aposição tardia dos stents. Ao final de dois anos, não houve ocorrência de eventos cardíacos maiores. **Conclusão:** Embora a administração intracoronária de ABI-007 tenha sido bem tolerada, sem efeitos tóxicos adversos reportados, essa modalidade terapêutica apresentou baixa capacidade de suprimir a formação de tecido neointimal após implante de stents não-farmacológicos, com perda tardia e percentual de obstrução volumétrica semelhantes aos observados após implante de stents não-farmacológicos isolados.

DESCRIPTORIOS: Nanopartículas. Paclitaxel. Reestenose coronária. Stents.

Os stents farmacológicos, concebidos com o conceito de aplicar localmente à parede vascular um agente antiproliferativo de forma controlada, cumpriram com seu objetivo primário de reduzir a formação excessiva do tecido neointimal e, conseqüentemente, as taxas de reestenose e novas revascularizações¹⁻³, principais limitações dos stents não-farmacológicos. Esses benefícios foram demonstrados consistentemente em uma variedade de cenários clínicos e angiográficos.⁴⁻⁸

No entanto, a aplicação dos stents farmacológicos nos apresentou um novo e dramático, embora infrequente, problema: a maior ocorrência de trombose tardia e muito tardia desses dispositivos.⁹⁻¹² Embora os mecanismos ainda não sejam completamente conhecidos, cobertura neointimal incompleta, atraso na formação da matriz celular e endotélio funcionante, reações tardias ao polímero, má-aposição adquirida e formação de aneurismas vasculares já foram identificados em diferentes graus após implante de stents farmacológicos e associados à ocorrência de trombose tardia.¹³⁻¹⁷ Além disso, a necessidade do uso prolongado da terapia antiagregante plaquetária dupla¹⁸ também constitui limitação em alguns casos. Portanto, melhorar o perfil de segurança dos stents farmacológicos é questão primordial e o principal desafio atual da cardiologia intervencionista.

Concomitantemente ao crescimento tecnológico nesse sentido (novas plataformas, polímeros mais biocompatíveis, polímeros absorvíveis ou mesmo ausência de polímeros e stents absorvíveis), alternativas ao uso dos stents farmacológicos também têm sido investigadas.

Diversos registros e ensaios randomizados estudaram a aplicação sistêmica de agentes anti-inflamatórios, imunossupressores ou antiplaquetários para redução da reestenose após implante de stents não-farmacológicos.¹⁹

$0,84 \pm 0,46$ mm and three cases (27.3%) of binary restenosis were identified. IVUS percent volumetric obstruction was $38.4 \pm 16.2\%$. No cases of significant vascular remodeling or late acquired stent malapposition were observed. After two years, there were no cases of major adverse cardiac events. **Conclusion:** Although the intracoronary ABI-007 administration was well tolerated, with no adverse toxic events reported, this treatment modality demonstrated a low capacity of suppressing neointimal tissue formation after bare-metal stent implantation, with late loss and percent of volumetric obstruction percentages similar to those observed after bare-metal stent implantation alone.

KEY-WORDS: Nanoparticles. Paclitaxel. Coronary restenosis. Stents.

A administração sistêmica de paclitaxel em animais demonstrou redução, dose-dependente, do crescimento neointimal após 28 dias.²⁰ O estudo SNAPIST-I²¹ investigou a administração intravenosa de nanopartículas de paclitaxel aderidas à albumina (*nab*-paclitaxel ou ABI-007) em humanos. Nesse estudo, também se observou redução dose-dependente do crescimento neointimal, com boa tolerância à formulação aplicada em doses abaixo de 70 mg/m^2 . No entanto, a perda tardia intrastent com as doses de 30 mg/m^2 e 70 mg/m^2 ($1,02 \text{ mm}$ e $0,74 \text{ mm}$) foram consideravelmente maiores que as observadas com os stents eluidores de paclitaxel ($0,23 \text{ mm}$)³.

No presente manuscrito, apresentamos os resultados de uma avaliação seriada com angiografia e ultrassom intracoronário (USIC) dos efeitos de uma via alternativa, com aplicação local intracoronária do ABI-007, na prevenção do crescimento neointimal após implante de stents não-farmacológicos.

MÉTODO

Desenho do estudo e seleção de pacientes

Este é um estudo prospectivo, unicêntrico, não-randomizado e de braço único, em que foram incluídos pacientes portadores de doença arterial coronária estabelecida, candidatos a intervenção coronária percutânea e que preenchessem os seguintes critérios: idade ≥ 18 anos; portadores de angina estável (classificação da Canadian Cardiovascular Society I-IV), isquemia silenciosa ou angina instável (classificação de Braunwald IB, IC, IIB, IIC); portadores de lesão única com extensão $\leq 18 \text{ mm}$ em artérias coronárias nativas, com diâmetro de referência entre $2,5 \text{ mm}$ e $3,5 \text{ mm}$ por estimativa visual; diâmetro de estenose $> 50\%$ e $< 100\%$; fluxo coronário $\geq \text{TIMI II}$; e fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\geq 30\%$.

Foram excluídos do estudo os pacientes portadores de: lesão significativa no tronco da coronária esquerda;

lesões ostiais; lesões em bifurcações envolvendo ramos secundários significativos (diâmetro > 2 mm); oclusões crônicas totais ou fluxo coronário TIMI inferior a II; choque cardiogênico; fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 30%; infarto agudo do miocárdio com menos de uma semana de evolução; disfunção renal significativa (creatinina sérica \geq 2,0 mg/dl); neuropatia periférica \geq grau I; contagem de neutrófilos < 1.500 cels/mm³; e contagem de plaquetas < 100.000 cels/mm³.

Avaliação hematológica e dosagem dos níveis séricos de creatina-quinase (CK) e sua isoforma MB foram realizadas antes do procedimento e repetidas 20 a 24 horas após. Eletrocardiogramas seriados foram realizados antes, imediatamente após e 20 a 24 horas depois do procedimento.

Após a alta hospitalar, os pacientes foram acompanhados clinicamente por consultas em consultório depois de 1 mês, 3, 6, 9 e 12 meses e anualmente a partir de então.

Reestudos invasivos, com angiografia eUSIC, eram agendados para o sexto mês de seguimento.

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

Características do fármaco investigado

O paclitaxel é um quimioterápico da classe dos taxanos, aprovados amplamente para o tratamento de cânceres não-hematológicos, incluindo mama, ovário, pulmão, próstata, esôfago e cabeça/pescoço. Ele promove a união dos microtúbulos a partir dos dímeros de tubulina e estabiliza esses microtúbulos por prevenir sua despolimerização. Essa estabilidade inibe a reorganização dinâmica da rede de microtúbulos, que é essencial para os processos de migração e replicação celular.²²

Os taxanos são altamente hidrofóbicos, necessitando, portanto, ser formulados com solventes para administração parenteral. Com isso, as primeiras formulações de paclitaxel (Taxol[®]) consistiam de uma solução de paclitaxel associada a um solvente chamado Cremophor[®] EL (*polyoxyethylated castor oil/ethanol*). No entanto, esses solventes demonstraram importantes limitações e desvantagens²³⁻²⁵: reações anafiláticas de hipersensibilidade, com necessidade de pré-medicação para sua prevenção; infusão prolongada (cerca de três horas); desenvolvimento de neuropatia periférica e neutropenia; farmacocinética não linear, em decorrência da formação de micelas de Cremophor[®] no compartimento plasmático, “sequestrando” o paclitaxel; e necessidade de tubos, bolsas e filtros especiais para infusão parenteral.

Nanopartícula de paclitaxel aderida à albumina (*nab*-paclitaxel), ou ABI-007 (Abraxane[®], Abraxis BioScience, Los Angeles, Estados Unidos), é uma nova formulação de paclitaxel livre de solventes, preparada

por homogeneização sob alta pressão do paclitaxel na presença de albumina sérica, resultando em suspensão coloidal de uma partícula com tamanho de aproximadamente 130 nm (cerca de um centésimo do tamanho de uma hemácia).²⁶ O ABI-007 utiliza as propriedades naturais da albumina para ligá-la reversivelmente ao paclitaxel, transportá-lo através das células endoteliais e concentrá-lo nas áreas de tumor ou injúria vascular. Em um processo conhecido como transcitose, a albumina é ativamente carregada através das células endoteliais da microcirculação, por um transporte mediado pelo receptor glicoproteína-60 (gp-60). A ligação da albumina ao gp-60 ativa a caveolina-1, a qual leva à formação de caveolas que transportam o complexo albumina-droga através das células endoteliais para dentro do tecido de interesse, sem a necessidade do uso de surfactantes ou solventes.²⁵⁻²⁷ Estudos *in vitro* demonstraram que o paclitaxel é metabolizado primariamente em 6 α -hidroxipaclitaxel pela enzima CYP-2C8 e em dois metabólitos menores, 3'-*p*-hidroxipaclitaxel e 6 α ,3'-*p*-diidroxipaclitaxel. Excreção urinária do paclitaxel é responsável por cerca de 4% da dose e a eliminação fecal, por cerca de 22%.^{28,29}

A ausência de solventes no ABI-007 confere diversas vantagens práticas em comparação com o Taxol[®], incluindo: ausência de necessidade de pré-medicação para reações de hipersensibilidade; possibilidade de infusão mais rápida (30 minutos); farmacocinética mais estável; ausência de “sequestro” do paclitaxel no compartimento plasmático, resultando em maior distribuição e concentração tissular do fármaco; utilização de linhas de infusão padrão de PVC, sem perda do efeito quimioterápico da droga; e menor incidência de neutropenia e neuropatia periférica.²⁵⁻²⁷

O ABI-007 é disponível como um pó estéril liofilizado contendo 100 mg de paclitaxel e 800 mg de albumina humana em um frasco de 50 ml. Cada frasco do produto liofilizado é reconstituído com 20 ml de cloreto de sódio a 0,9%. Cada ml da suspensão reconstituída contém 5 mg de paclitaxel. Neste estudo, a dose do paclitaxel administrada em todos os pacientes foi de 70 mg/m². Portanto, para o cálculo da dose total do paclitaxel (em mg) utilizávamos peso e altura do paciente para a determinação da área de superfície corporal (em m²). A seguir, o volume total (em ml) a ser infundido era calculado pela fórmula: volume (ml) = dose total (mg)/5 (mg/ml).

Procedimento de intervenção coronária

Todos os pacientes estavam em uso de aspirina em doses de 100 mg a 200 mg por dia. Para os pacientes que não faziam uso prévio de clopidogrel, uma dose de ataque de 300 mg foi administrada 24 horas antes do procedimento.

Todos os procedimentos foram realizados de acordo com as diretrizes vigentes.³⁰ Durante o procedimento,

heparina não-fracionada foi administrada para todos os pacientes na dose de 100 UI/kg, com o objetivo de manter um tempo de coagulação ativado entre 250 segundos e 350 segundos. O uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa ficou a critério do operador. Pré-dilatação não era obrigatória. Os stents utilizados são comercialmente disponíveis, e eram compostos de aço inoxidável ou liga de cromo-cobalto, com hastes de fina espessura (0,0038 polegada e 0,0036 polegada). A pós-dilatação dos stents era recomendada em caso de estenose residual > 20% por estimativa visual.

Após a intervenção, todos os pacientes foram orientados a manter o uso da terapia antiagregante plaquetária dupla, com aspirina e clopidogrel, por pelo menos um mês.

Angiografia coronária quantitativa

Angiografia do vaso-alvo foi realizada pré- e pós-procedimento, após administração de 100 µg a 200 µg de nitroglicerina intracoronária, em pelo menos duas projeções ortogonais. As mesmas angulações foram repetidas nos reestudos de seis meses. As imagens foram armazenadas em formato digital e analisadas utilizando-se um sistema de detecção automática de bordas (QCA-CMS, Medis Medical Imaging System, Leiden, Holanda).

Análise morfológica da lesão foi feita de acordo com os critérios padrão e a definição de sua complexidade, de acordo com o sistema de classificação modificado do American College of Cardiology/American Heart Association.³¹

A ponta do cateter-guia totalmente preenchida por contraste foi utilizada para calibração.

A análise quantitativa incluía mensuração dos seguintes parâmetros: diâmetro de referência do vaso; diâmetro luminal mínimo; extensão da lesão; porcentual do diâmetro de estenose (diâmetro de referência - diâmetro luminal mínimo/diâmetro de referência x 100); ganho agudo (diâmetro luminal mínimo pós-procedimento - diâmetro luminal mínimo pré-procedimento); perda tardia (diâmetro luminal mínimo pós-procedimento - diâmetro luminal mínimo no seguimento); e ganho absoluto (diâmetro luminal mínimo no seguimento - diâmetro luminal mínimo pré-procedimento).

Reestenose binária intrastent foi definida como diâmetro de estenose \geq 50% localizada no segmento tratado.

Ultrassom intracoronário

Para a aquisição das imagens do USIC (pós-procedimento e aos seis meses de seguimento) foi utilizado transdutor de elemento único, rotacional, com frequência de 40 MHz, envolto numa bainha com perfil 2,6 F, com recuo motorizado em sistema de tração automática a velocidade de 0,5 mm/segundo, conectado

a um escâner comercialmente disponível (CVIS ou Galaxy 2, Boston Scientific Corp., Natick, Estados Unidos).

As imagens eram digitalizadas para análise quantitativa *off-line* de acordo com os critérios do *American College of Cardiology's Clinical Expert Consensus Document on IVUS*.³²

Para realização da análise volumétrica, reconstrução tridimensional das imagens foi realizada por um programa comercialmente disponível (EchoPlaque 3.0, INDEC Systems Inc., Mountain View, Estados Unidos). As áreas de lúmen, stent e vaso (membrana elástica externa) no segmento analisado foram determinadas, a cada milímetro, por planimetria computadorizada. A área da hiperplasia neointimal era calculada como a área do stent menos a área do lúmen. A partir de então, os volumes (lúmen, stent e vaso) eram calculados pela regra de Simpson.³⁰ Para ajustar os volumes obtidos aos diferentes comprimentos dos stents, os volumes indexados foram calculados como volume/extensão do stent. O porcentual de obstrução volumétrica intrastent gerado pela hiperplasia neointimal foi calculado como a relação entre o volume de hiperplasia e o volume do stent x 100. Na análise qualitativa, aposição incompleta do stent foi definida como a separação de pelo menos uma de suas hastes da parede vascular, não envolvendo uma área de bifurcação. Era necessária a identificação de fluxo de sangue por trás das hastes.³³ Aposição incompleta do stent foi ainda classificada como persistente (presente na análise pós-procedimento e na análise tardia), tardia ou adquirida (ausente na análise pós-procedimento e presente na avaliação tardia) e resolvida (presente na análise pós-procedimento e ausente na avaliação tardia).³⁴

Objetivos e definições

O objetivo primário deste estudo é investigar a efetividade da injeção intracoronária do ABI-007 em suprimir a formação da hiperplasia neointimal seis meses após o implante de stents não-farmacológicos, por meio da avaliação da perda luminal tardia intrastent quantificada pela angiografia quantitativa, e o porcentual de obstrução volumétrica gerado pela hiperplasia neointimal, quantificado pelo USIC. Os desfechos secundários foram a avaliação da ocorrência de intolerância ou efeitos tóxicos adversos e a presença de eventos cardíacos adversos maiores, definidos como ocorrência de óbitos de origem cardíaca, infarto não-fatal e revascularização da lesão-alvo.

Todos os óbitos foram considerados de origem cardíaca, a menos que outra causa fosse identificada. Infarto do miocárdio foi definido como elevação maior que duas vezes dos níveis de CK com níveis da isoforma MB acima do valor de referência do laboratório. A associação do aparecimento de ondas Q patológicas (mais de 0,04 segundo em duas ou mais derivações contíguas) no eletrocardiograma definia o infarto com ou

sem onda Q. Revascularização da lesão-alvo foi definida como nova revascularização (nova intervenção coronária percutânea ou cirurgia de revascularização do miocárdio) no segmento previamente tratado, motivada por ocorrência de reestenose. Revascularização da lesão-alvo só era recomendada em caso de evidência de isquemia (piora ou novo aparecimento da angina ou isquemia detectada em provas funcionais ou eletrocardiograma de repouso) com novo estudo angiográfico, demonstrando diâmetro de estenose $\geq 50\%$ intrastent.

Análise estatística

Na análise estatística descritiva, as variáveis categóricas foram expressas como frequências absolutas e percentuais. As variáveis contínuas foram expressas como média \pm desvio padrão. Comparação entre variáveis contínuas das análises pareadas da angiografia e doUSIC entre os períodos pós-procedimento e seguimento de seis meses foi realizada. Para esse fim, foi utilizado o teste *t* de Student pareado. O programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS, Inc.) versão 13.0 para Windows foi utilizado para as análises. O valor *P* bicaudal foi considerado significativo quando $< 0,05$.

RESULTADOS

No período de novembro de 2006 a maio de 2007, 11 pacientes foram incluídos no estudo.

As características clínicas e angiográficas assim como os dados referentes aos procedimentos são apresentados nas Tabelas 1 e 2. A média das idades da população era de $58,4 \pm 7,3$ anos, 54% dos pacientes eram do sexo feminino, 18,2% eram portadores de diabetes melito, e 45% dos pacientes eram portadores de angina instável. O vaso-alvo mais frequentemente tratado foi a artéria descendente anterior (45%). Foi utilizado $1,09 \pm 0,3$ stent por paciente (um paciente necessitou implante de um segundo stent em função de dissecação no bordo distal do primeiro stent implantado). As médias dos diâmetros e comprimentos dos stents foram de $3,08 \pm 0,47$ mm e $14,42 \pm 4,25$ mm, respectivamente. Sucesso tanto angiográfico como do procedimento foi obtido em todos os pacientes.

Angiografia coronária quantitativa

A Tabela 2 apresenta os dados de angiografia coronária quantitativa pré-intervenção, enquanto os dados do período pós-procedimento e do seguimento de seis meses são apresentados na Tabela 3. A média dos diâmetros de referência dos vasos tratados foi de $2,49 \pm 0,56$ mm. A maioria das lesões era de baixa complexidade (tipo A/B1: 63%), com extensão média de $12,58 \pm 7,03$ mm. A Figura 1 apresenta as curvas de distribuição dos diâmetros luminiais mínimos nos períodos pré-procedimento, pós-procedimento e seis meses. Os diâmetros luminiais mínimos pré- e pós-pro-

TABELA 1
Características clínicas basais

	n = 11
Idade, anos (média \pm DP)	$58,4 \pm 7,3$
Sexo feminino, n (%)	6 (54,5)
IMC, kg/m ² (média \pm DP)	$27,3 \pm 5,7$
ASC, m ² (média \pm DP)	$1,8 \pm 0,2$
Hipertensão arterial, n (%)	10 (90,9)
Diabetes melito, n (%)	2 (18,2)
Dislipidemia, n (%)	6 (54,5)
Tabagismo atual, n (%)	3 (27,3)
Insuficiência renal crônica, n	0
Infarto prévio, n (%)	5 (45,5)
ICP prévia, n (%)	2 (18,2)
CRVM prévia, n (%)	2 (18,2)
Indicação	
Isquemia silenciosa, n	0
Angina estável, n (%)	6 (54,5)
Angina instável, n (%)	5 (45,5)

ASC = área de superfície corporal; CRVM = cirurgia de revascularização miocárdica; DP = desvio padrão; ICP = intervenção coronária percutânea; IMC = índice de massa corporal; n = número de pacientes.

cedimento foram de $0,84 \pm 0,32$ mm e $2,60 \pm 0,53$ mm, respectivamente, resultando em ganho agudo de $1,76 \pm 0,45$ mm. Aos seis meses, análise angiográfica quantitativa estava disponível para todos os pacientes. O diâmetro luminal mínimo foi de $1,76 \pm 0,47$ mm, gerando perda luminal tardia de $0,84 \pm 0,46$ mm. O ganho absoluto foi de $0,92 \pm 0,41$ mm. Reestenose binária foi encontrada em três pacientes (27,3%).

Ultrassom intracoronário

USIC foi realizado em todos os pacientes após o procedimento e no seguimento de seis meses. No entanto, um paciente tinha imagem inadequada para análise no procedimento realizado aos seis meses. A Tabela 4 apresenta os resultados da análise seriada de 10 pacientes (90,9%).

Não se observou diferença significativa nos volumes do vaso e do stent entre os dois períodos de avaliação. No entanto, o volume do lúmen reduziu significativamente de $7,7 \pm 1,9$ mm³/mm para $4,8 \pm 1,9$ mm³/mm (*P* = 0,0031). Ao final de seis meses, o volume de hiperplasia neointimal produzido foi de 48 ± 18 mm³ ($2,9 \pm 1,2$ mm³/mm), gerando porcentual de obstrução volumétrica de $38,4 \pm 16,2\%$. Apenas um paciente apresentou má-aposição das hastes do stent imediatamente após o procedimento, a qual tinha volume de $2,3$ mm³, e se mostrou resolvida no seguimento de seis meses. Não foi detectado nenhum caso de má-aposição tardia.

Seguimento clínico

Nenhum dos pacientes incluídos no estudo apresentou intolerância ou reações tóxicas adversas. Seguimento clínico de dois anos está disponível para todos os pacientes, e até o presente momento não houve ocorrência de eventos adversos. Os três pa-

cientes que apresentaram reestenose binária aos seis meses se encontravam assintomáticos e com pequena carga de isquemia nas provas funcionais. Na ocasião, optou-se por manter os pacientes em tratamento clínico otimizado.

DISCUSSÃO

Neste manuscrito reportamos os resultados de um estudo piloto que visou a avaliar a efetividade da aplicação intracoronária de nanopartículas de paclitaxel ligado à albumina em pacientes de baixa complexidade clínica e angiográfica, para redução da formação da hiperplasia neointimal após implante de stents coronários. Essa abordagem terapêutica mostrou-se segura e sem efeitos colaterais significativos, com todos os pacientes tolerando o tratamento. No entanto, apresentou fraca capacidade de suprimir a formação do tecido neointimal, com perda luminal tardia angiográfica de 0,84 mm e percentual de obstrução volumétrica do stent pelo tecido neointimal de 38,4%, ao final de seis meses. Destaca-se a ausência de remodelamento vascular significativo e a não ocorrência de casos de má-aposição tardia adquirida dos stents.

A aplicação de terapias farmacológicas sistêmicas com o objetivo de prevenir a reestenose coronária já havia sido investigada antes mesmo da introdução dos stents farmacológicos na prática clínica. Embora alguns pequenos ensaios tenham apresentado resultados promissores, não existem dados convincentes de que fármacos hipolipemiantes^{35,36}, agentes antitrombóticos³⁷, inibidores da angiotensina³⁸ ou betabloqueadores³⁹ sejam eficazes em prevenir o crescimento neointimal. Seu insucesso foi atribuído à baixa potência antiproliferativa desses agentes associada à inadequada concentração local da droga para inibir os estágios iniciais do processo de reestenose.

Com isso, a possibilidade de se administrar localmente, na parede vascular, uma alta concentração de um potente agente antiproliferativo, sem causar toxicidade

TABELA 2
Características angiográficas basais e do procedimento

	n = 11
Vaso-alvo, n (%)	
Descendente anterior	5 (45,5)
Circunflexa	4 (36,3)
Coronária direita	(18,2)
Classificação das lesões*, n (%)	
Tipo A/B1	7 (63,7)
Tipo B2/C	4 (36,3)
DRV, mm (média ± DP)	2,49 ± 0,56
Extensão da lesão, mm (média ± DP)	12,58 ± 7,03
DLM, mm (média ± DP)	0,84 ± 0,32
Diâmetro de estenose, % (média ± DP)	64,41 ± 10,48
Stents/paciente (média ± DP)	1,09 ± 0,3
Pré-dilatação, n (%)	4 (36,3)
Pós-dilatação, n (%)	6 (54,5)
Pressão de dilatação máxima, atm (média ± DP)	16,50 ± 3,52
Diâmetro dos stents, mm (média ± DP)	3,08 ± 0,47
Comprimento dos stents, mm (média ± DP)	14,42 ± 4,25
Sucesso angiográfico, n (%)	11 (100)

* Classificação do American College of Cardiology/American Heart Association.
DLM = diâmetro luminal mínimo; DP = desvio padrão; DRV = diâmetro de referência do vaso.

TABELA 3
Angiografia coronária quantitativa do segmento intrastent

Variáveis	Pós-procedimento (n = 11)	6 meses (n = 11)	P
Diâmetro de referência do vaso, mm (média ± DP)	2,51 ± 0,58	2,47 ± 0,42	0,85
Diâmetro luminal mínimo, mm (média ± DP)	2,60 ± 0,53	1,76 ± 0,47	0,0008
Diâmetro de estenose, % (média ± DP)	9,46 ± 3,56	19,47 ± 11,02	0,0095
Ganho agudo, mm (média ± DP)	1,76 ± 0,45	-	N/A
Perda tardia intrastent, mm (média ± DP)	-	0,84 ± 0,46	N/A
Ganho absoluto, mm (média ± DP)	-	0,92 ± 0,41	N/A
Reestenose binária, n (%)	-	3 (27,3)	N/A

DP = desvio padrão; n = número de pacientes; N/A = não aplicável.

dade sistêmica, tornou-se o racional perfeito para o desenvolvimento dos stents farmacológicos. No entanto, embora os stents farmacológicos tenham reduzido de forma inconteste as taxas de reestenose e a necessidade de novas revascularizações¹⁻⁸, a demonstração de maior reação inflamatória local^{13,14}, o atraso na endotelização¹⁵⁻¹⁶ e a maior incidência de trombose tardia e muito tardia⁹⁻¹² geraram preocupações na comunidade cardiológica e têm motivado uma busca por melhora em seu perfil de segurança e desenvolvimento de alternativas, revitalizando as investigações acerca da aplicação sistêmica de terapias que sejam igualmente eficazes e mais seguras.

A aplicação sistêmica de agentes antiproliferativos foi inicialmente testada nas séries que investigaram esquemas de administração oral da rapamicina (sirolimus) após o implante de stents não-farmacológicos⁴⁰⁻⁴³. Apesar de ter apresentado menores taxas de reestenose em comparação com o implante isolado de stents não-farmacológicos, sua menor potência antiproliferativa

em comparação com a dos stents farmacológicos limitou sua introdução na prática clínica.

Kolodgie et al.²⁰ investigaram a efetividade da aplicação sistêmica do ABI-007 na redução do crescimento neointimal em roedores submetidos a implante de stents nas artérias ilíacas bilateralmente. Infusão intra-arterial do ABI-007 foi realizada através do cateter-balão posicionado na bifurcação das artérias ilíacas, imediatamente após o implante dos stents. A droga foi infundida por 10 minutos em doses de 1, 2,5, 3,5 ou 5 mg/kg. Solução salina a 0,9% foi administrada no grupo controle. Aos 28 dias, houve significativa redução, dose-dependente, da média da espessura neointimal com as doses acima de 2,5 mg/kg em comparação com o grupo controle. Os stents das artérias que receberam as doses de 3,5 mg/kg e 5 mg/kg demonstraram cicatrização incompleta aos 28 dias, com frequentes áreas de inflamação e depósito focal de fibrina. Por outro lado, a endotelização foi praticamente completa (> 90%) nos grupos controle e nos stents que receberam a dose de 2,5 mg/kg. Em uma segunda fase, os animais que tinham recebido a dose de 5 mg/kg foram randomizados para receber uma nova dose intravenosa de 3,5 mg/kg ou solução salina, aos 28 dias. Após 90 dias, o grupo que recebeu apenas a dose de 5 mg/kg no procedimento índice mostrou perda do benefício inicial. Ao contrário, a repetição de uma nova dose de 3,5 mg/kg aos 28 dias resultou em supressão mantida do crescimento neointimal ao cabo de 90 dias. De forma importante, ambos os grupos apresentaram cicatrização praticamente completa dos stents ao final desse período.

O estudo SNAPIST-I²¹ foi o primeiro a avaliar em humanos a administração sistêmica do ABI-007 em pacientes submetidos a implante de stents coronários. Esse estudo foi desenhado para estabelecer a segurança e a dosagem ideal desse fármaco para redução da reestenose intrastent. Foram incluídos 23 pacientes para receber diferentes dosagens do ABI-007 [10 mg/m² (n = 7), 30 mg/m² (n = 5), 70 mg/m² (n = 6) e 100 mg/m² (n = 5)] por via intravenosa, após implante de stents

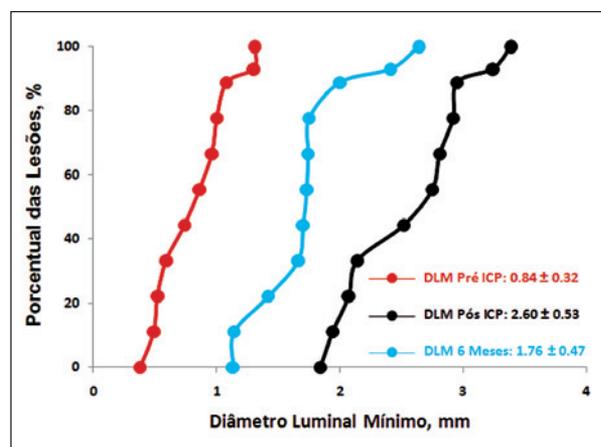


Figura 1 - Curvas de distribuição cumulativa dos diâmetros luminiais mínimos nos períodos pré-procedimento, pós-procedimento e seis meses de seguimento. DLM = diâmetro luminal mínimo; ICP = intervenção coronária percutânea.

TABELA 4
Análise volumétrica pelo ultrassom intracoronário no segmento intrastent

Variáveis	Pós-procedimento (n = 10)	6 meses (n = 10)	P
Volume do vaso indexado, mm ³ /mm (média ± DP)	13,4 ± 3	13,7 ± 3,3	0,83
Volume do stent indexado, mm ³ /mm (média ± DP)	7,7 ± 1,9	7,7 ± 2	0,99
Volume do lúmen indexado, mm ³ /mm (média ± DP)	7,7 ± 1,9	4,8 ± 1,9	0,0031
Volume da HNI indexado, mm ³ /mm (média ± DP)	-	2,9 ± 1,2	N/A
Obstrução volumétrica, % (média ± DP)	-	38,4 ± 16,2	N/A
Má-aposição das hastes, n (%)	1 (9,1)	0	N/A

DP = desvio padrão; HNI = hiperplasia neointimal; n = número de pacientes; N/A = não aplicável.

coronários não-farmacológicos. Nenhum evento adverso significativo foi reportado com as doses de 10 mg/m² e 30 mg/m². Neutropenia e neuropatia sensitiva moderadas, bem como alopecia reversível leve a moderada, ocorreram com as doses de 70 mg/m² e 100 mg/m². Nenhuma dessas alterações apresentou repercussões clínicas. Aos seis meses de seguimento, reestudo angiográfico também demonstrou supressão neointimal dose-dependente, com perdas tardias variando de 1,28 mm (10 mg/m²) a 0,66 mm (100 mg/m²). Houve quatro casos de revascularização da lesão-alvo (dois no grupo de 10 mg/m² e dois no grupo de 100 mg/m²).

No presente estudo, testamos a hipótese de que a administração local, intracoronária, de uma dose relativamente alta (70 mg/m²) do ABI-007 pudesse aumentar o poder de supressão da hiperplasia neointimal após o implante de stents coronários não-farmacológicos. No entanto, embora o fármaco tenha se mostrado seguro, sem efeitos colaterais significativos reportados, os resultados angiográficos (perda tardia de 0,84 mm) e do USIC (porcentual de obstrução volumétrica de 38,4%) foram semelhantes àqueles conhecidos após implante de stents não-farmacológicos em cenários de complexidade semelhante.^{1,44-49} Na Figura 2 apresen-

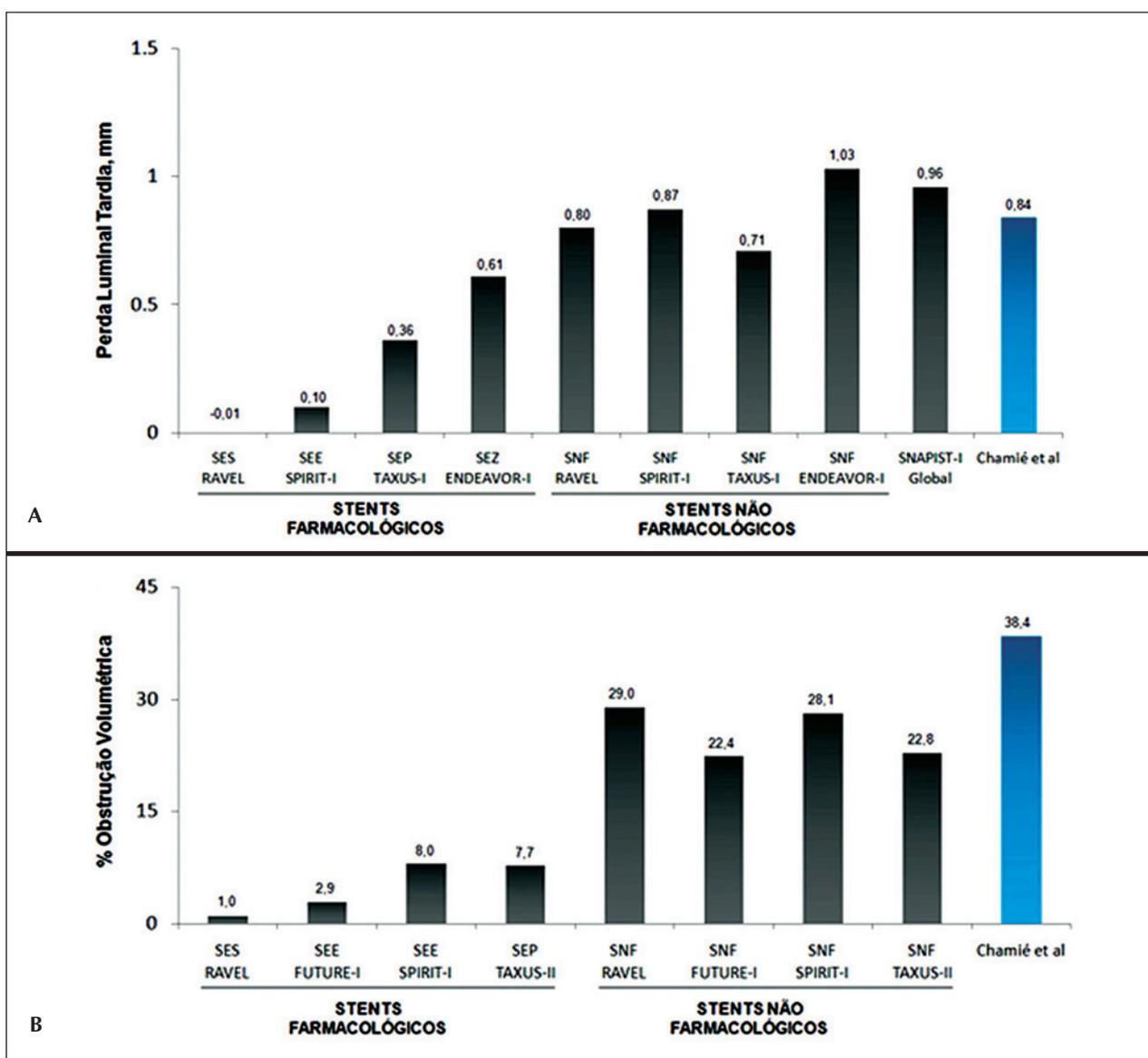


Figura 2 - Comparação indireta entre os resultados angiográficos e do ultrassom intracoronário observados pela administração intracoronária de ABI-007 neste estudo e aqueles observados nos estudos pivotais que compararam stents farmacológicos e não-farmacológicos. Observa-se que a administração intracoronária de ABI-007 promoveu perda luminal tardia (em A) e porcentual de obstrução volumétrica (em B) semelhantes aos observados após o uso de stents não-farmacológicos isolados. SEE = stents eluidores de everolimus; SEP = stents eluidores de paclitaxel; SES = stents eluidores de sirolimus; SEZ = stents eluidores de zotarolimus.

tamos, graficamente, uma comparação indireta de nossos resultados angiográficos e do USIC em perspectiva contra aqueles observados nos estudos randomizados pivotais, que comparam a efetividade de stents farmacológicos e não-farmacológicos.

Estudos animais demonstraram que a inibição do crescimento neointimal com aplicação local do fármaco antiproliferativo não tem relação apenas com a potência do fármaco, mas é também altamente dependente da dose e da cinética de liberação da droga.^{50,51} Essa observação também foi demonstrada após a aplicação de stents farmacológicos em humanos. No estudo ENDEAVOR I⁵², o stent liberador de zotarolimus, que libera o fármaco de forma relativamente mais rápida (aproximadamente 15 dias), produziu perda tardia ao final de 12 meses (0,61 mm) maior que as observadas nos estudos pivotais com stents liberadores de sirolimus¹, everolimus^{48,49} e paclitaxel.^{3,46,47}

Um substudo de fase III⁵³ comparou as propriedades farmacocinéticas nos cenários pré-clínico e clínico do paclitaxel formulado como Taxol e ABI-007. O ABI-007 administrado por infusão intravenosa por 30 minutos, na dose de 260 mg/m², apresentou pico de concentração máxima de 18.741 ng/ml, meia-vida de 27,4 horas e *clearance* corporal de 15,2 l/kg/h. Esse perfil farmacocinético, com meia-vida curta e rápido tempo de eliminação, pode explicar, em parte, a fraca capacidade de supressão do crescimento neointimal após a administração sistêmica do ABI-007. De fato, no estudo de Kolodgie et al.²⁰, a administração de uma dose de “reforço” do ABI-007 aos 28 dias manteve o grau de supressão neointimal inicial até 90 dias, enquanto o grupo que recebeu uma dose única no momento do procedimento teve seu benefício inicial perdido ao final desse período.

Portanto, a incapacidade de se promover um controle temporoespacial da liberação da droga pelas nanopartículas parece ser o grande limitante dessa tecnologia. Recentemente, Chan et al.⁵⁴ desenvolveram um sistema de nanopartículas que fundamentalmente altera a forma de entrega e liberação dos fármacos. Os autores desenvolveram uma nanopartícula com um núcleo híbrido de aproximadamente 60 nm com uma região central polimérica, uma interface lipídica e uma superfície de polietilenoglicol, capaz de promover lenta liberação de conjugados de paclitaxel durante cerca de duas semanas. Essas partículas foram testadas em modelos animais de injúria vascular e, quando administradas por via intra-arterial ou intravenosa, demonstraram alta afinidade pelos sítios de injúria vascular e exibiram liberação controlada do fármaco por aproximadamente 10 a 12 dias *in vitro*. Esses resultados ainda trazem alento para uma melhora na efetividade dessa modalidade de tratamento para a prevenção da reestenose coronária após injúria vascular causada pelo implante de stents.

LIMITAÇÕES

As principais limitações deste estudo são o pequeno número da amostra e a falta de um grupo controle, o que impossibilita a comparação direta com outras formas de tratamento. No entanto, representa o primeiro relato da aplicação intracoronária do ABI-007 para investigação da supressão da hiperplasia neointimal após implante de stents não-farmacológicos. Outro ponto que merece ser ressaltado é a alta complacência dos pacientes com os seguimentos clínico e invasivo (100%).

CONCLUSÃO

A aplicação intracoronária do ABI-007, embora tenha sido bem tolerada, não mostrou benefício na redução da formação da hiperplasia neointimal após implante de stents não-farmacológicos em pacientes de baixa complexidade clínica e angiográfica.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declararam inexistência de conflito de interesses relacionado a este manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. Randomized study with the sirolimus-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. RAVEL Study Group. *N Engl J Med.* 2002;346:1773-80.
2. Sousa JE, Costa M, Abizaid A, Feres F, Seixas AC, Tanajura LF, et al. Four-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up of patients treated with sirolimus-eluting stents. *Circulation.* 2005;111:2326-9.
3. 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. TAXUS-IV Investigators. *N Engl J Med.* 2004;350:221-31.
4. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Sousa AG, Feres F, Mattos LA, et al. Sirolimus-eluting stent for the treatment of in-stent restenosis: a quantitative angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation.* 2003;107:24-7.
5. 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;294:1215-23.
6. Baumgart D, Klauss V, Baer F, Hartmann F, Drexler H, Motz W, et al. One-year results of the SCORPIUS study. A german multicenter investigation on the effectiveness of sirolimus-eluting stents in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50:1627-34.
7. Costa Junior JR, Sousa A, Moreira AC, Costa RA, Maldonado G, Cano MN, et al. Drug-eluting stents in the elderly: long-term (> one year) clinical outcomes of octogenarians in the DESIRE (drug-eluting stents in the real world) registry. *J Invasive Cardiol.* 2008;20:404-10.
8. Daemen J, van Twisk PH, Kukreja N, van Domburg RT, Boersma E, de Jaegere P, et al. The relative safety and efficacy of bare-metal and drug-eluting stents in low and high-risk

- patient subsets. An epidemiological analysis of three sequential cohorts of consecutive all comers (n = 6129). *EuroIntervention*. 2008;4:464-74.
9. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation*. 2007;115:1440-55.
 10. 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;369:667-78.
 11. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, Nilsson T, Wallentin L; SCAAR Study Group. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med*. 2007;356:1009-19.
 12. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med*. 2007;356:998-1008.
 13. 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;109:701-5.
 14. 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;47:175-81.
 15. Kotani J, Awata M, Nanto S, Uematsu M, Oshima F, Minamiguchi H, et al. Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stent. Angioscopic findings. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2108-11.
 16. 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;115:2435-41.
 17. Lüscher 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;115:1051-8.
 18. Farb A, Boam AB. Stent thrombosis redux: the FDA perspective. *N Engl J Med*. 2007;356:984-7.
 19. Rodríguez AE. Emerging drugs for coronary restenosis: the role of systemic oral agents in the stent era. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2009;14:561-76.
 20. Kolodgie FD, John M, Khurana C, Farb A, Wilson PS, Acampado E, et al. Sustained reduction of in-stent neointimal growth with the use of a novel systemic nanoparticle paclitaxel. *Circulation*. 2002;106:1195-8.
 21. Margolis J, McDonald J, Heuser R, Klinke P, Waksman R, Virmani R, et al. Systemic nanoparticle paclitaxel (*nab*-paclitaxel) for in-stent restenosis I (SNAPIST-I): a first-in-human safety and dose-finding study. *Clin Cardiol*. 2007;30:165-70.
 22. Schiff PB, Horwitz SB. Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980;77:1561-5.
 23. Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, Ohnuma T, Gralla RJ, Trump DL, et al. Hypersensitivity reactions from taxol. *J Clin Oncol*. 1980;8:1263-8.
 24. Gelderblon H, Verweij J, Nooter K, Sparreboom A. Cremophor EL: the drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation. *Eur J Cancer*. 2001;37:1590-8.
 25. Hawkins MJ, Soon-Shiong P, Desai N. Protein nanoparticles as drug carriers in clinical medicine. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008;60:876-85.
 26. Stinchcombe TE. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel: a novel cremophor-EL-free formulation of paclitaxel. *Nanomedicine (Lond)*. 2007;2:415-23.
 27. Gradishar WJ. Albumin-bound paclitaxel: a next-generation taxane. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7:1041-53.
 28. Harris JW, Rahman A, Kim BR, Guengerich FP, Collins JM. Metabolism of taxol by human hepatic microsomes and liver slices: participation of cytochrome P450 3A4 and an unknown P450 enzyme. *Cancer Res*. 1994;54:4026-35.
 29. Cresteil T, Monsarrat B, Dubois J, Sonnier M, Alvinerie P, Gueritte F. Regioselective metabolism of taxoids by human CYP3A4 and 2C8: structure-activity relationship. *Drug Metab Dispos*. 2002;30:438-45.
 30. King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(2):172-209.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. Bertrand ME, McFadden EP, Fruchart JC, Van Belle E, Commeau P, Grollier G, et al. Effect of pravastatin on angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty: the PREDICT trial investigators. Prevention of Restenosis by Elisor after Transluminal Coronary Angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:863-9.
 36. Boccuzzi SJ, Weintraub WS, Kosinski AS, Roehm JB, Klein JL. Aggressive lipid lowering in postcoronary angioplasty patients with elevated cholesterol (the Lovastatin Restenosis Trial). *Am J Cardiol*. 1998;81:632-6.
 37. Kastrati A, Schühlen H, Hausleiter J, Walter H, Zitzmann-Roth E, Hadamitzky M, et al. Restenosis after coronary stent placement and randomization to a 4-week combined antiplatelet or anticoagulant therapy: six-month angiographic follow-up of the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen (ISAR) trial. *Circulation*. 1997;96:462-7.
 38. Faxon DP. Effect of high dose angiotensin-converting enzyme inhibition on restenosis: final results of the MARCATOR Study, a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of cilazapril. The Multicenter American Research Trial With Cilazapril After Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (MARCATOR) study group. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:362-9.
 39. Serruys PW, Foley DP, Höfling B, Puel J, Glogar HD, Seabra-Gomes R, et al. Carvedilol for prevention of restenosis after directional atherectomy: final results of the European carvedilol atherectomy restenosis (EUROCARE) trial. *Circulation*. 2000;101:1512-8.
 40. Waksman R, Ajani AE, Pichard AD, Torguson R, Pinnow E,

- Canos D, et al. Oral rapamycin to inhibit restenosis after stenting of de novo coronary lesions. The oral rapamune to inhibit restenosis (ORBIT) study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1386-92.
41. Rodríguez AE, Rodríguez-Alemparte M, Vigo CF, Fernandez-Pereira C, Llauradó C, Vetcher D, et al. Role of oral rapamycin to prevent restenosis in patients with de novo lesions undergoing coronary stenting: results of the Argentina single centre study (ORAR trial). *Heart*. 2005;91:1433-7.
42. Chaves AJ, Sousa AG, Mattos LA, Abizaid A, Feres F, Staico R, et al. Pilot study with an intensified oral sirolimus regimen for the prevention of in-stent restenosis in de novo lesions: a serial intravascular ultrasound study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;66:535-40.
43. Rodríguez AE, Granada JF, Rodríguez-Alemparte M, Vigo CF, Delgado J, Fernandez-Pereira C, et al. Oral rapamycin after coronary bare-metal stent implantation to prevent restenosis. The prospective, randomized Oral Rapamycin in Argentina (ORAR II) study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1522-9.
44. Chamié D, Abizaid A. Stent cronos: chegou o momento de adotarmos um stent nacional? *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2009;17:300-4.
45. Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, Abizaid A, Sousa JE, Colombo A, et al. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (randomized study with the sirolimus-eluting velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions) trial. *Circulation*. 2002;106:798-803.
46. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, 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.
47. Tanabe K, Serruys PW, Degertekin M, Guagliumi G, Grube E, Chan C, et al. Chronic arterial responses to polymer-controlled paclitaxel-eluting stents: comparison with bare metal stents by serial intravascular ultrasound analyses: data from the randomized TAXUS-II trial. *Circulation*. 2004;109:196-200.
48. Grube E, Sonoda S, Ikeno F, Honda Y, Kar S, Chan C, et al. Six- and twelve-month results from first human experience using everolimus-eluting stents with bioabsorbable polymer. *Circulation*. 2004;109:2168-71.
49. Serruys PW, Ong ATL, 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;1:58-65.
50. 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;104:473-9.
51. Drachman DE, Edelman ER, Seifert P, Groothuis AR, Bornstein DA, Kamath KR, et al. Neointimal thickening after stent delivery of paclitaxel: change in composition and arrest of growth over six months. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:2325-32.
52. Meredith IT, Ormiston J, Whitbourn R, Kay IP, Muller D, Bonan R, et al. First-in-human study of the Endeavor ABR-578-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent system in de novo native coronary artery lesions: Endeavor I trial. *EuroIntervention*. 2005;1:157-64.
53. Sparreboom A, Scripture CD, Trieu V, Williams PJ, De T, Yang A, et al. Comparative preclinical and clinical pharmacokinetics of a chremophor-free, nanoparticle albumin-bound paclitaxel (ABI-007) and paclitaxel formulated in Chremophor (Taxol). *Clin Cancer Res*. 2005;11:4136-43.
54. Chan JM, Zhang L, Tong R, Ghosh D, Gao W, Liao G, et al. Spatiotemporal controlled delivery of nanoparticles to injured vasculature. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:2213-8.