

Análise Comparativa do Segmento de “*Overlapping*” dos Stents Liberadores de Sirolimus e Paclitaxel

Leandro Lasave¹, José de Ribamar Costa Jr¹, Alexandre Abizaid¹, Andrés Sanchez¹, Fausto Feres¹, Ricardo Costa¹, Luiz A. Mattos¹, Rodolfo Staico¹, Galo Maldonado¹, Dimytri Siqueira¹, Andrea Abizaid¹, Áurea Chaves¹, Marinella Centemero¹, Luiz F. Tanajura¹, Amanda G. M. R. Sousa¹, J. Eduardo Sousa¹

RESUMO

Introdução: No tratamento de obstruções coronárias longas e complexas recomenda-se cobertura total da lesão. Quando mais de um stent é implantado, torna-se mandatório um “*overlapping*” ou sobreposição dos stents para evitar espaços não cobertos entre eles. Há pouca evidência na literatura sobre a eficácia e segurança de se realizar sobreposição de stents liberadores de sirolimus (Cypher, SES) e paclitaxel (Taxus, SEP). **Objetivo:** Avaliar, por meio de estudo seriado com ultra-sonografia intravascular (USIC), a eficácia na redução da proliferação neointimal e as mudanças na parede vascular no segmento com sobreposição de stents farmacológicos SES e SEP. **Método:** Um total de 52 pacientes (72 lesões) foram prospectivamente incluídos nesta análise e randomizados para tratamento percutâneo com implante de SES ou SEP. Catorze pacientes do grupo SES e 12 do grupo SEP apresentaram segmentos de sobreposição. Angiografia coronária quantitativa e USIC foram realizados imediatamente após o implante dos stents e repetidos após oito meses. **Resultados:** Ambos os grupos apresentavam características clínicas e angiográficas basais equivalentes. A média da razão stent/lesão foi similar nos dois grupos ($1,74 \pm 0,89$ para SES vs $2,01 \pm 0,9$ para SEP, $p=0,47$). No reestudo de oito meses, SES e SEP mostraram-se equivalentes em reduzir hiperplasia neointimal no segmento com sobreposição (volume neointimal $2,24 \pm 0,9$ mm³ entre os pacientes tratados com SES vs $2,53 \pm 1,5$ mm³ no grupo tratado com SEP, $p=0,1$ e % de obstrução neointimal de $18,15 \pm 8,5\%$ após SES vs $26,7 \pm 16,8\%$ após SEP, $p=0,1$). Não houve remodelamento positivo significativo no segmento com sobreposição em ambos os grupos (taxa de expansão $0,74 \pm 0,18$ no grupo SES vs $0,76 \pm 0,14$ no grupo SEP,

SUMMARY

Comparative Analysis of the Overlapping Segment of Sirolimus- versus Paclitaxel-Eluting Stents

Introduction: To treat long complex coronary obstructions, total lesion coverage is recommended. When more than one stent is deployed an overlap segment is mandatory to avoid uncovered gaps between stents. There is no data comparing Sirolimus- (SES) versus Paclitaxel-eluting stents (PES) at overlapping segments in regards to neointimal inhibition or toxic effects on the vessel wall. **Objective:** To evaluate, by means of serial intravascular ultrasound (IVUS), the efficacy in reducing neointimal proliferation and the vessel changes in the overlapping segment comparing these two drug-eluting stents. **Method:** Fifty-two patients with 72 *de novo* coronary lesions were randomized for SES or PES. Fourteen patients in the SES Group and twelve in the PES Group had overlapping segments. Quantitative coronary angiography and IVUS were performed at the time of the procedure and at 8 months follow-up. **Results:** No significant baseline differences were identified between the 2 groups. The mean stent/lesion ratios were similar (1.74 ± 0.89 for SES vs 2.01 ± 0.92 for PES; $p=0.47$). SES and PES were comparable in reducing neointima hyperplasia in the overlapping zone (neointima volume 2.24 ± 0.9 mm³ after SES vs 2.53 ± 1.5 mm³ after PES; $p=0.1$ and % neointima obstruction of $18.15 \pm 8.5\%$ after SES vs $26.7 \pm 16.8\%$ after PES; $p=0.1$). There was no positive remodeling in the overlapping segment for both groups (expansion ratio 0.74 ± 0.18 vs 0.76 ± 0.14 , respectively; $p=0.74$). Other IVUS volumetric measurements were also equivalent between the two cohorts. **Conclusion:** In our preliminary experience, overlapping of DESs proved

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

Correspondência: Alexandre A. Abizaid. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Rua Dr. Dante Pazzanese, 500 - São Paulo - SP - Brasil - CEP 04012-909

E-mail: aabizaid@uol.com.br

Recebido em: 14/4/2007 • Aceito em: 4/5/2007

p=0,74). As demais medidas do USIC também foram equivalentes entre os dois grupos. **Conclusão:** Nesta experiência inicial, a sobreposição de stents farmacológicos com eluição de sirolimus e paclitaxel demonstrou ser eficaz em reduzir formação neointimal e, ao mesmo tempo, provou ser seguro, uma vez que não foram identificados sinais de toxicidade local.

DESCRIPTORES: Contenedores. Sirolimo. Paclitaxel. Sistemas de liberação de medicamentos. Arteriosclerose coronária, terapia. Ultra-som.

O tratamento de lesões coronárias com uso de longos stents não-farmacológicos está associado a maiores taxas de reestenose e resultados clínicos inferiores no médio e longo prazos¹.

Recentemente, vários estudos demonstraram a superioridade dos stents liberadores de sirolimus (Cypher, SES) e em paclitaxel (Taxus, SEP) sobre os stents não-farmacológicos na prevenção de reestenose, independente da complexidade do paciente e lesão tratados²⁻⁷.

Na era dos stents farmacológicos, a importância da cobertura completa da lesão tornou-se mais evidente⁸. Uma vez que esses novos dispositivos praticamente aboliram a formação neointimal dentro do stent, casos de reestenose de bordas secundárias à cobertura incompleta da lesão tornaram-se mais notórios. A seleção de um stent longo deve ser a primeira estratégia adotada para evitar esta situação; entretanto, esta opção nem sempre é factível e o intervencionista necessita implantar stents adicionais, posicionados com alguma área de sobreposição ("overlapping") para eliminar o risco de espaço residual entre eles e subsequente cobertura incompleta da lesão. A presença de espaço residual entre os dois stents implantados está associada a uma quantidade significativa de proliferação neointimal naquele segmento⁹⁻¹¹.

Entretanto, cabe lembrar que as áreas tratadas com sobreposição de stents com eluição de medicação apresentam concentração dobrada do fármaco antiproliferativo eluído nas endopróteses implantadas, com potencial risco tóxico no local. Procuramos avaliar, por meio de estudos seriados com ultra-sonografia intravascular (USIC), a eficácia dos stents com eluição de drogas (SES e SEP) em reduzir hiperplasia neointimal na área de sobreposição e o comportamento do vaso naquele segmento.

MÉTODO

O presente estudo constitui-se em uma subanálise dos pacientes de nossa Instituição que foram randomizados para o estudo multicêntrico REALITY. A metodologia deste estudo bem como seus resultados gerais foram recentemente publicados¹². Em resumo, trata-se de um estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado,

to be efficient in reducing neointimal formation and also safe, since no sign of local toxicity was observed.

DESCRIPTORES: Stents. Sirolimus. Paclitaxel. Drug delivery systems. Coronary arteriosclerosis, therapy. Ultrasonics.

desenhado para comparar a segurança e eficácia do SES e SEP no tratamento de lesões coronárias complexas. No período de agosto de 2003 a fevereiro de 2004, um total de 1.384 pacientes, provenientes de 90 centros na Europa, América e Ásia, foram randomizados na razão de 1:1 para receber SES ou SEP. Estes pacientes foram clinicamente acompanhados por um ano e submetidos a reestudo angiográfico, oito meses após o procedimento inicial. O uso de USIC não estava pré-especificado no protocolo, cabendo aos centros e operadores decidirem pela sua utilização ou não como forma de guiar o implante dos stents.

Nosso centro foi o que mais contribuiu na América, com um total de 52 pacientes incluídos (72 lesões coronárias *de novo*). Todos os pacientes tratados em nossa instituição foram submetidos a USIC, imediatamente após o procedimento e no segmento angiográfico após oito meses.

As intervenções foram realizadas conforme protocolo padrão vigente na Instituição e de acordo com as recomendações internacionais, dando-se especial ênfase para a total "cobertura" da lesão. Sempre que mais de um stent era requerido para tratar a mesma lesão, atenção especial foi dispensada no intuito de haver pelo menos 1 mm de sobreposição entre as endopróteses implantadas.

Neste subestudo, objetivou-se, por meio de análise ultra-sonográfica seriada, comparar a eficácia de ambos stents farmacológicos em reduzir proliferação neointimal no segmento de sobreposição, bem como, por meio de análise de remodelamento vascular, tentar identificar presença de sinais indiretos de toxicidade no local do "overlapping" (por exemplo, presença de significativo remodelamento vascular).

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética do nosso Instituto e todos os pacientes arrolados assinaram termo de consentimento.

Análise Quantitativa do USIC

Todos os estudos de USIC foram feitos com transdutor motorizado com sistema de tração automática (0,5 mm/s) e scanners comerciais (CVIS e Galaxy 2,

Boston Scientific Corporation), consistindo de um cateter mecânico de 40 MHz de frequência, envolto em uma bainha com perfil de 2.6Fr. Antes da corrida de ultrassom, era administrado 200 a 300µg de nitroglicerina intracoronária. As imagens eram digitalizadas para análise quantitativa de acordo com os critérios do "American College of Cardiology's Clinical Expert Consensus Document on IVUS"¹³, utilizando um programa de planimetria comercialmente disponível (Echo-plaque, Indec Systems, Inc).

O segmento com "overlapping" foi definido de acordo com o número de "camadas" de stent observadas pela USIC. Pelo protocolo, somente lesões coronárias *de novo* deveriam ser tratadas, portanto, a presença de duas camadas de stent indicava um segmento com "overlapping". Em cada segmento com sobreposição de stents, os volumes do lúmen, do stent e da membrana elástica externa foram calculados usando a regra Simpson. Os seguintes parâmetros ultrassonográficos foram definidos para análise: 1) comprimento do segmento de sobreposição= todo segmento onde duas camadas de stent eram claramente identificadas; 2) volume de hiperplasia da íntima= volume do stent - volume do lúmen; 3) volume da placa por trás do stent= volume do vaso - volume do stent; 4) porcentagem do volume de obstrução no stent= volume de hiperplasia da íntima / volume do stent x100. Mudanças no volume (Δ valores) foram calculadas como volumes medidos no reestudo de oito meses - volumes obtidos na USIC imediatamente após o procedimento.

Para avaliar o possível efeito tóxico de dose dupla de droga liberada no segmento com sobreposição, a razão de expansão do vaso foi calculada como a área do vaso dentro do segmento com sobreposição / pela área do vaso fora do segmento com sobreposição. Aneurisma coronário foi definido como um aumento da membrana elástica externa e do lúmen da área da secção transversa maior que 150% da referência proximal.

Análise da USIC foi realizada por dois operadores experientes que não tinham conhecimento do tipo de stent implantado.

Análise Estatística

Variáveis categóricas estão apresentadas como números absolutos e porcentagem. Variáveis contínuas estão apresentadas como média e desvio-padrão. O teste de qui-quadrado e o teste exato de Fischer foram utilizados para comparar variáveis categóricas. Variáveis contínuas foram comparadas pelo Teste *t* de Student pareado ou não-pareado. Recorreu-se ao teste não paramétrico Wilcoxon quando o teste *F* foi positivo. Valor *p* bicaudal foi considerado significativo quando $<0,05$.

A análise estatística foi realizada com uso do "Statistical Package for Social Sciences" (SPSS Inc., version 11.0).

RESULTADOS

Como mencionado previamente, 52 pacientes com 72 lesões coronárias *de novo* foram randomizados para receber SES ou SEP em nossa instituição. Um total de 17 segmentos com sobreposição de stents farmacológicos foram analisados em 14 pacientes tratados com SES e comparados a 13 segmentos em 12 pacientes que receberam SEP.

As características clínicas e angiográficas de base foram similares nos dois grupos (Tabela 1). Seguindo a estratégia de cobertura completa da lesão tratada, a razão stent/lesão foi semelhante nos dois grupos ($1,74 \pm 0,89$ vs $2,01 \pm 0,92$ para SES e SEP, respectivamente, $p=0,47$).

A extensão do segmento de sobreposição foi equivalente em ambos os grupos. Detalhamento da análise com USIC destes segmentos encontra-se demonstrado na Tabela 2. Stents com eluição de sirolimus e paclitaxel foram eficientes e comparáveis em reduzir formação neointimal no segmento de sobreposição (volume neointimal de $2,24 \pm 0,9$ mm³ após SES vs $2,53 \pm 1,5$ mm³ após SEP, $p=0,1$ e porcentagem de obstrução neointimal de $18,15 \pm 8,5\%$ após SES vs $26,7 \pm 16,8\%$ após SEP, $p=0,1$). Não houve remodelamento positivo significativo no referido segmento após implante de SES ou SEP (razão de expansão $0,74 \pm 0,18$ para SES vs $0,76 \pm 0,14$ para SEP, $p=0,74$). Como consequência, não houve diferença expressiva nos volumes dos vasos medidos imediatamente após o procedimento quando comparados com os volumes obtidos na reavaliação ultrassonográfica de oito meses (Figura 1).

Notavelmente, casos de aposição incompleta tardia do stent e/ou formação de aneurisma não foram identificados nesta análise.

DISCUSSÃO

O presente estudo destaca a eficácia e a segurança da sobreposição de stents com eluição de medicação frente a um cenário clínico complexo. SES e SEP foram igualmente efetivos em reduzir a formação de hiperplasia neointimal nos segmentos analisados, sem que houvesse efeito tóxico demonstrável na parede vascular nas áreas com sobreposição de mais de uma camada destes stents farmacológicos.

O tratamento de lesões longas e complexas com stents farmacológicos requer que o mesmo se prolongue de um tecido saudável a outro, evitando o posicionamento das bordas do stent em segmentos doentes.

Quando a complexidade do paciente e das lesões é maior, tende-se a utilizar mais stents para tratar toda a doença, sendo a realização da sobreposição de stents fortemente recomendada neste cenário. No estudo TAXUS VI, o uso de "overlapping" de SEP se fez necessário em 29% dos procedimentos, enquanto nos estudos SIRIUS e E-SIRIUS aproximadamente 33% dos

procedimentos requereram utilização de sobreposição de stents¹⁴⁻¹⁶. Na presente análise, que inclui 85% de lesões complexas (tipo B2/C), 51% dos pacientes tratados com SEP e 56% de pacientes do grupo SES necessitaram múltiplos stents sobrepostos.

Recentemente, dois grandes estudos multicêntricos apontaram para a superioridade do SES sobre o PES. O estudo REALITY¹² demonstrou que o sirolimus foi

mais efetivo que o paclitaxel em reduzir hiperplasia neointimal. Notavelmente, ambos stents foram igualmente eficientes em reduzir reestenose binária e eventos clínicos, a principal conclusão deste estudo. Posteriormente, um estudo unicêntrico também randomizado demonstrou que SES é mais efetivo em reduzir restenose angiográfica que o SEP, quando utilizado para tratar lesões complexas em vasos nativos¹⁷. Entretanto, em

Tabela 1
Características clínicas e angiográficas de base

Variáveis	Grupo SES (n=14)	Grupo SEP (n=12)	p
Idade (anos)	62,8±9,8	56,6±5,5	0,06
Sexo masculino	8 (57,1%)	7 (58,3%)	0,73
Diabetes mellitus	4 (28,6%)	8 (66,7%)	0,08
Tabagismo	5 (35,7%)	8 (66,7%)	0,23
Hipertensão arterial	10 (71,4%)	8 (66,7%)	0,86
Hipercolesterolemia	11(78,6%)	8 (66,7%)	0,81
Infarto prévio	6 (42,8%)	6 (50%)	0,97
CRM prévia	1 (7,1%)	3 (25%)	0,58
Insuficiência renal	2 (14,3%)	2 (16,6%)	0,70
Artéria tratada			
Descendente anterior	9 (64,3%)	5 (41,7%)	0,44
Circunflexa	2 (14,3%)	3 (25%)	>0,9
Coronária direita	3 (21,4%)	4 (33,3%)	0,81
Tipo de lesão (B2/C)	12 (85,7%)	10 (83,3%)	0,70
DRV, mm	2,65±0,4	2,56±0,5	0,61
Extensão da lesão, mm	25,7±11,4	25,7±11,3	>0,9
Extensão total do stent, mm	44,9±10,2	51,8±10,4	0,10

CRM= cirurgia de revascularização miocárdica; DRV= diâmetro de referência do vaso

Tabela 2
Resultados ultra-sonográficos no reestudo de oito meses

Variáveis	Grupo SES (n=17)	Grupo SEP (n=13)	p
Extensão "overlapping", mm	2,83±0,62	2,56±0,48	0,20
Volume do vaso, mm ³	23,95±7,8	19,27±5,6	0,07
Volume do stent, mm ³	13,88±5	10,65±3,2	0,06
Volume do lúmen, mm ³	11,5±4,5	7,84±3,1	0,01
Volume da placa, mm ³	12,45±3,7	11,37±3,1	0,40
Volume neointimal, mm ³	2,24±0,9	2,53±1,5	>0,1*
Obstrução neointimal, %	18,15±8,5	26,73±16,8	>0,1*
Razão volume neointimal (mm ³)/ Extensão do "overlapping" (mm)	0,82±0,38	1,04±0,72	>0,1*
Razão de expansão [†]	0,74±0,18	0,76±0,14	0,74

Os valores são médias ±1DP quando apropriado. *indica teste não pareado de Wilcoxon. †Razão de expansão: Área do vaso dentro do segmento com "overlapping" dividido pela área fora do segmento com "overlapping".

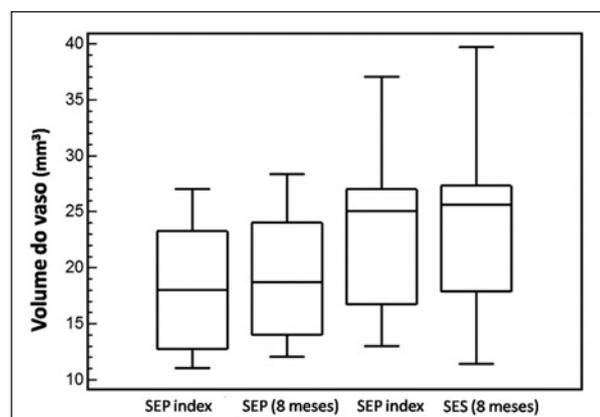


Figura 1 - Representação gráfica da variação do volume do vaso no segmento com "overlapping" entre o procedimento de base e o seguimento de 8 meses. Não houve variação significativa entre os grupos paclitaxel e sirolimus (SEP = $18,36 \pm 5,77$ a $19,27 \pm 5,64$ mm³ e SES = $23,46 \pm 7,28$ a $23,95 \pm 6,81$ mm³, p= NS). SEP: Stent com eluição de Paclitaxel; SES: Stent com eluição de Sirolimus.

nossa análise preliminar, quando considerados apenas os segmentos de sobreposição ou "overlapping" de stents, ambos SES e SEP foram igualmente eficazes em reduzir proliferação neointimal e percentual de obstrução no referido segmento pela análise com USIC seriada. Faz-se necessário mencionar que, ainda que ambos os stents farmacológicos tenham reduzido expressivamente a proliferação neointimal nos segmentos de "overlapping", o percentual de obstrução do stent naquela região (aproximadamente 20% nesta análise) foi bastante superior ao usualmente descrito para áreas sem "overlapping" (em geral <10%).

Por outro lado, ainda que eficaz em reduzir formação neointimal, o uso rotineiro de "overlapping" tem despertado preocupação quando há potencial toxicidade local devido à utilização de duas vezes a dose habitual do fármaco antiproliferativo, podendo resultar em uma reendotelização mais retardada ou até mesmo abolida, além de alterações locais na arquitetura vascular, podendo eventualmente resultar em trombose das endopróteses utilizadas¹⁸. Este conceito é baseado parcialmente em estudos com animais tratados com stents com eluição de sirolimus e paclitaxel, que demonstraram tempo de cicatrização endotelial (reendotelização) dose-dependente. Entretanto, efeitos adversos indesejáveis, incluindo necrose da camada média vascular, aumento da íntima e, em alguns casos, inflamação da adventícia, foram relatados após liberação destes novos stents¹⁹⁻²¹. A análise histológica de tecidos animais tratados com stents farmacológicos demonstrou uma endotelização tardia dos segmentos tratados com stents farmacológicos (SES e SEP) quando comparado com stents sem eluição de medicação, sugerindo que a toxicidade arterial local pode potencialmente ocorrer quando o tecido adjacente é exposto a níveis inapropriados de droga e/ou polímero. Estes achados foram

comuns aos dois stents farmacológicos estudados (SES e SEP) e mais pronunciados nos segmentos com sobreposição²². Na presente análise, não houve evidência de remodelamento positivo no local, nem posicionamento tardio incompleto. Também não houve formação de aneurisma no segmento com sobreposição nos oito meses de seguimento.

Limitações

Destaca-se como limitação desta análise o pequeno tamanho da amostra avaliada, restringindo considerações mais abrangentes sobre a eficácia clínica e segurança dos stents farmacológicos estudados. Ainda, o relativamente curto espaço de tempo (8 meses) entre o procedimento e o reestudo impossibilita conclusões definitivas sobre eficácia e segurança tardia da realização de sobreposição com esses novos instrumentais.

CONCLUSÃO

Nesta experiência inicial, a sobreposição de stents farmacológicos com eluição de sirolimus e paclitaxel demonstrou ser eficaz em reduzir formação neointimal e, ao mesmo tempo, segura, uma vez que não se identificaram sinais de toxicidade local. Estudos prospectivos com número maior de pacientes fazem-se necessários para comprovar estes achados preliminares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kim YH, Park SW, Lee CW, Hong MK, Gwon HC, Jang Y, et al. Comparison of sirolimus-eluting stent, paclitaxel-eluting stent, and bare metal stent in the treatment of long coronary lesions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;67(2):181-7.
2. Babapulle MN, Joseph L, Bélisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet.* 2004;364(9434):583-91.
3. Kereiakes DJ, Kuntz RE, Mauri L, Krucoff MW. Surrogates, substudies, and real clinical end points in trials of drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1206-12.
4. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, Jüni P, Räber L, Wenaweser P, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2005;353(7):653-62.
5. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Schühlen H, von Beckerath N, et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. ISAR-DIABETES Study Investigators. *N Engl J Med.* 2005;353(7):663-70.
6. Kim YH, Park SW, Lee CW, Hong MK, Gwon HC, Jang Y, et al. Comparison of sirolimus-eluting stent, paclitaxel-eluting stent, and bare metal stent in the treatment of long coronary lesions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;67(2):181-7.
7. Degertekin M, Arampatzis CA, Lemos PA, Saia F, Hoye A, Daemen J, et al. Very long sirolimus-eluting stent implantation for de novo coronary lesions. *Am J Cardiol.* 2004;93(7):826-9.
8. Schampaert E, Cohen EA, Schlüter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(6):1110-5.
9. Degertekin M, Regar E, Tanabe K, Smits PC, van der Giessen WJ, Carlier SG, et al. Sirolimus-eluting stent for treatment of complex in-stent restenosis: the first clinical experience. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(2):184-9.

10. 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.
11. Muñoz JS, Abizaid A, Mintz GS, Albertal M, Abizaid AS, Feres F, et al. Intravascular ultrasound study of effects of overlapping sirolimus-eluting stents. *Am J Cardiol*. 2004; 93(4):470-3.
12. Morice MC, Colombo A, Meier B, Serruys P, Tamburino C, Guagliumi G, et al. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. REALITY Trial Investigators. *JAMA*. 2006;295(8):895-904.
13. 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.
14. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349(14):1315-23.
15. Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet*. 2003;362(9390):1093-9.
16. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A, et al. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. TAXUS VI Investigators. *Circulation*. 2005; 112(21):3306-13.
17. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, Jüni P, Räber L, Wenaweser P, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2005;353 (7):653-62.
18. Schwartz RS, Edelman ER, Carter A, Chronos N, Rogers C, Robinson KA, et al. Drug-eluting stents in preclinical studies: recommended evaluation from a consensus group. *Circulation*. 2002;106(14):1867-73.
19. Carter AJ, Aggarwal M, Kopia GA, Tio F, Tsao PS, Kolata R, et al. Long-term effects of polymer-based, slow-release, sirolimus-eluting stents in a porcine coronary model. *Cardiovasc Res*. 2004;63(4):617-24.
20. Suzuki T, Kopia G, Hayashi S, Bailey LR, Llanos G, Wilensky R, et al. Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. *Circulation*. 2001;104 (10):1188-93.
21. Heldman AW, Cheng L, Jenkins GM, Heller PF, Kim DW, Ware M, et al. Paclitaxel stent coating inhibits neointimal hyperplasia at 4 weeks in a porcine model of coronary restenosis. *Circulation*. 2001;103(18):2289-95.
22. Finn AV, Kolodgie FD, Harnek J, Guerrero LJ, Acampado E, Tefera K, et al. Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation*. 2005;112(2):270-8.