

Artigo Original

Resultados da Intervenção Coronária Percutânea com o Stent Biomatrix™ em Pacientes Não-Selecionados

Ricardo Santana Parente Soares Junior¹, Joana Diniz Teixeira Majeski¹, Nadia de Mendonça Carnieto¹, Maria Fernanda Zuliani Mauro¹, Guilherme Alves Lapa¹, Salvador Andre Bavaresco Cristovão¹, José Armando Mangione¹

RESUMO

Introdução: Os stents farmacológicos diminuíram a necessidade de nova revascularização do vaso-alvo (RVA), comparativamente aos stents convencionais. Entretanto, alguns estudos demonstraram aumento do risco de trombose com a utilização desses dispositivos. Por essa razão, novos stents farmacológicos com polímeros biodegradáveis foram idealizados, procurando melhorar os resultados. **Métodos:** Nesta análise foram incluídos os 100 primeiros pacientes tratados com stent Biomatrix™ no período de novembro de 2008 a setembro de 2010. Foram excluídos somente pacientes que apresentassem contraindicação à terapêutica antiagregante plaquetária dupla. O desfecho primário do estudo foi a ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores na fase tardia. **Resultados:** A média de idade da população foi de $64 \pm 11,7$ anos, 73% eram do sexo masculino, 43% eram diabéticos e 40% apresentaram angina estável. Foram tratadas 164 lesões, 71% delas B2/C. O diâmetro de referência do vaso e o comprimento das lesões foram, respectivamente, de $2,79 \pm 0,49$ mm e de $18,3 \pm 9,2$ mm. O sucesso do procedimento foi de 96%. Seguimento clínico foi obtido em 99% dos pacientes elegíveis, com tempo médio de 243 ± 160 dias. O desfecho primário ocorreu em 9% dos pacientes (óbito cardíaco 4%, infarto agudo do miocárdio não-fatal 2% e RVA 3%). A taxa de trombose de stent foi de 1%. Não ocorreram tromboses tardias ou muito tardias. **Conclusões:** Nesta experiência de mundo real, o uso do stent Biomatrix™ demonstrou bons resultados. Esses achados, em conjunto com os disponíveis na literatura, fornecem evidências adicionais para o uso desse stent na prática clínica diária, inclusive nas indicações definidas como *off-label*.

DESCRITORES: Angioplastia coronária com balão. Stents farmacológicos. Trombose.

ABSTRACT

Percutaneous Coronary Intervention Outcomes with the Biomatrix™ Stent in Non-Selected Patients

Background: Drug-eluting stents have reduced the need of target vessel revascularization (TVR), when compared to bare metal stents. However, some studies have shown increased risk of stent thrombosis with the use of these devices. As a consequence, new drug-eluting stents with biodegradable polymers have been developed to improve results. **Methods:** The first 100 patients treated with the Biomatrix™ stent from November 2008 to September 2010, were included. Only those with contraindication to dual antiplatelet therapy were excluded. Primary endpoint was the occurrence of major adverse cardiac events in the late follow-up. **Results:** Mean age was 64 ± 11.7 years, 73% were men, 43% were diabetic and 40% had stable angina. One hundred and sixty-four lesions were treated, 71% of them were complex lesions (B2/C). The vessel reference diameter and the length of lesions were, respectively, 2.79 ± 0.49 mm and 18.3 ± 9.2 mm. Procedure success was 96%. Clinical follow-up data was obtained in 99% of the eligible patients in a mean period of 243 ± 160 days. The primary endpoint rate was 9% (cardiac death 4%, non-fatal myocardial infarction 2%, TVR 3%). Stent thrombosis was observed in 1% of the patients. There was no late or very late thrombosis. **Conclusions:** In this real world experience, the use of the Biomatrix™ stent showed good results. These findings, together with those available in the literature, provide additional evidences for the use of this stent in the daily clinical practice, including off-label indications.

KEY-WORDS: Angioplasty, balloon, coronary. Drug-eluting stents. Thrombosis.

¹ Beneficência Portuguesa de São Paulo – São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Ricardo Santana Parente Soares Junior. Rua Capitão M. Roque Barreto, 47 – São Paulo, SP, Brasil – CEP 01323-030
E-mail: rspsj@hotmail.com

Recebido em: 6/1/2011 • Aceito em: 10/3/2011

Os stents farmacológicos diminuíram de forma significativa a taxa de reestenose angiográfica e a necessidade de nova revascularização, comparativamente aos stents convencionais.¹⁻⁶ Entretanto, alguns estudos^{7,8} demonstraram que os stents farmacológicos estão associados a um aumento do risco de trombose tanto tardia como muito tardia; por esse motivo, recomenda-se que a terapia antiagregante plaquetária dupla seja mantida por período mínimo de um ano.^{9,10} Entre as causas que podem explicar esse fato destacam-se retardo na endotelização da prótese e reação de hipersensibilidade secundária à presença de um polímero permanente.¹¹

Por esse motivo, novos stents farmacológicos foram idealizados, como o Biomatrix™ (Biosensors, Morges, Suíça), que apresenta um polímero biodegradável composto de ácido polilático, aplicado somente na face abluminal, isto é, a que está em contato com a parede arterial. Esse polímero é metabolizado em CO₂ + H₂O em um período de seis meses a nove meses após o implante. O fármaco é o biolimus A9, derivado da rapamicina, com lipossolubilidade dez vezes maior que o sirolimus. Esse stent foi comparado ao stent Cypher™ (Cordis, Warren, Estados Unidos) no estudo randomizado *Limus Eluted from a Durable versus Erodeable Stent Coating* (LEADERS), que tratou pacientes não-selecionados da prática clínica (*all-comers*), demonstrando não inferioridade quanto à ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores (ECAM) após período de seguimento de nove meses e doze meses.^{12,13}

O objetivo deste estudo, realizado em um único centro, foi avaliar a eficácia e a segurança desse stent no tratamento da doença arterial coronária em uma população não-selecionada e de complexidade variável.

MÉTODOS

Desenho do estudo e população

Foram avaliados os resultados dos 100 primeiros pacientes submetidos de forma prospectiva e consecutiva a angioplastia coronária com implante de stent Biomatrix™, no período de novembro de 2008 a setembro de 2010, na Beneficência Portuguesa de São Paulo (São Paulo, SP).

O estudo incluiu pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP) eletiva ou de emergência, com mais de 18 anos de idade e seguimento clínico mínimo de três meses. O critério angiográfico para indicação do procedimento foi a presença de pelo menos uma estenose angiográfica $\geq 50\%$ avaliada pela angiografia digital quantitativa (ADQ), em vaso nativo ou conduto cirúrgico, adequada para o implante de stents. Apenas os pacientes com contraindicação para o uso de terapêutica antiagregante plaquetária dupla foram excluídos do estudo.

Consentimento informado foi obtido de todos os pacientes antes da realização do procedimento. A

instituição e os participantes não receberam nenhum tipo de suporte para a realização deste estudo.

Implante do stent

As intervenções foram realizadas pelas vias radial, femoral ou braquial, de acordo com as condições da via de acesso do paciente ou da preferência do operador.

O protocolo medicamentoso antitrombótico incluiu a terapêutica antiagregante plaquetária dupla com aspirina na dose de 200 mg e clopidogrel na dose de 300 mg, iniciada 24 horas antes da intervenção para os procedimentos eletivos. Nos casos com intervalo inferior a 24 horas, administrou-se dose de ataque de 600 mg de clopidogrel. Após o procedimento, os pacientes foram orientados a manter a aspirina indefinidamente na dose de 200 mg/dia e o clopidogrel na dose de 75 mg/dia por pelo menos um ano. Durante o procedimento, heparina não-fractionada foi administrada na dose de 100 IU/kg, após a colocação do introdutor arterial, procurando manter um tempo de coagulação ativada entre 250 segundos e 300 segundos. A utilização de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa ficou a critério do médico operador.

Após a administração de mononitrato de isossorbida na dose de 10 mg por via intracoronária, realizou-se angiografia coronária e a escolha do diâmetro e do comprimento do stent foi realizada com base nos dados da ADQ *on-line*.

Avaliação eletrocardiográfica foi realizada antes, imediatamente depois e 24 horas após o procedimento. A dosagem da isoenzima creatina quinase fração MB (CK-MB) foi efetuada em três momentos: antes do procedimento e depois de 8 horas e de 24 horas.

Desfechos do estudo, definições e seguimento clínico

O desfecho primário do estudo foi avaliar a taxa de ECAM, definidos como óbito cardíaco, infarto agudo do miocárdio (IAM) não-fatal e necessidade de revascularização da lesão-alvo (RLA), guiada por isquemia na fase tardia. Os desfechos secundários incluíram: taxa de sucesso do procedimento, ocorrência de ECAM na fase hospitalar, RVA tardia e trombose do stent durante o período do estudo.

Todos os óbitos foram classificados como cardíacos, a não ser que uma causa não-cardíaca pudesse ser claramente estabelecida. Caracterizou-se IAM quando ocorreu surgimento de novas ondas Q em duas ou mais derivações contíguas e/ou elevação de CK-MB > 3 vezes o limite superior da normalidade. RVA foi definida como a necessidade de nova revascularização (cirúrgica ou percutânea) do vaso tratado no procedimento. Como esse registro não incluiu a realização de angiografia coronária de rotina no seguimento clínico, todas as RVAs foram guiadas clinicamente.

Definiu-se como sucesso angiográfico a obtenção de lesão residual < 20% pela ADQ no segmento tratado, com fluxo TIMI III e na ausência de trombos ou dissecções. O sucesso clínico foi considerado sucesso angiográfico na ausência de ECAM.

A trombose do stent foi classificada como definitiva, provável e possível. Quanto à evolução temporal, foi classificada como: aguda (< 24 horas), subaguda (24 horas a 30 dias), tardia (31 dias a 360 dias) e muito tardia (> 360 dias), de acordo com a classificação do *Academic Research Consortium* (ARC).¹⁴

O acompanhamento clínico foi realizado por consulta médica ou por contato telefônico um mês, seis meses e doze meses depois do procedimento e anualmente após esse período.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão e as variáveis categóricas foram expressas como número. A curva de sobrevida foi construída de acordo com o método de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Características clínicas e angiográficas basais

Neste registro foram incluídos 100 pacientes, que trataram 164 lesões. A média de idade dessa população foi de 64 ± 11,7 anos, com prevalência do sexo masculino (73%). Diabetes melito esteve presente em 43% dos pacientes e ICP prévia em 30%, dos quais em 7% com o uso de stents farmacológicos. Embora a angina estável fosse o quadro clínico mais frequente de apresentação (40%), 39% dos pacientes apresentaram-se com síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST (SCASST). As principais características clínicas basais estão descritas na Tabela 1.

Com relação às características angiográficas pré-procedimento (Tabela 2), 66% dos pacientes eram portadores de doença coronária multiarterial e 71% das lesões tratadas apresentavam graus moderado e alto de complexidade anatômica (B2 e C). A reestenose intrastent foi abordada em 10% dos casos, assim como as lesões em bifurcação. A ICP no tronco de coronária esquerda não protegido foi realizada em 4% dos casos. No total das lesões tratadas, 72% foram indicações definidas como *off-label*.

Dados do procedimento

Na análise das características do procedimento, 164 vasos foram tratados, com relação stent/paciente de 1,64. Pré-dilatação foi realizada em 41,5% das lesões tratadas. O diâmetro de referência do vaso e o comprimento das lesões foram de 2,79 ± 0,49 mm e de 18,3 ± 9,2 mm e o diâmetro nominal e a extensão do stent foram de 2,98 ± 0,37 mm e de 19,4 ± 6,1 mm, respectivamente. O ganho agudo médio obtido foi de 1,82 ± 0,6 mm, obtendo-se lesão residual de 4,9 ± 4,1%.

TABELA 1
Características clínicas basais

Variável	n = 100
Idade, anos	64 ± 11,7
Sexo masculino, %	73
HAS, %	80
Dislipidemia, %	66
Diabetes melito, %	43
Em uso de insulina	13
Tabagismo, %	10
História familiar de DAC, %	27
Revascularização miocárdica prévia, %	44
ICP prévia, %	30
IAM prévio, %	14
Disfunção grave de VE, %	6
Insuficiência vascular periférica, %	3
AVC prévio, %	1
Quadro clínico, %	
Angina estável	40
Isquemia silenciosa	17
SCASST	39
SCACST	3
Disfunção grave de VE, %	6

AVC = acidente vascular cerebral; DAC = doença arterial coronária; HAS = hipertensão arterial sistêmica; IAM = infarto agudo do miocárdio; ICP = intervenção coronária percutânea; n = número de pacientes; SCASST = síndrome coronária aguda com elevação do segmento ST; SCACST = síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST; VE = ventrículo esquerdo.

A via de acesso preferencial foi a radial, utilizada em 68% das intervenções, seguida pela femoral, em 31,1%. Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa foram utilizados somente em 2% dos casos. Sucesso do procedimento foi atingido em 96% da população (Tabela 3).

Evolução hospitalar e tardia

ECAM combinados na fase hospitalar foram observados em 4% dos pacientes, óbito cardíaco ocorreu em 2 pacientes (2%), IAM não-fatal em 2 (2%), e não houve necessidade de RLA (Tabela 4).

O tempo médio de seguimento foi de 243 ± 160 dias, obtido em 99% dos pacientes elegíveis. O desfecho primário do estudo (óbito cardíaco, IAM não-fatal e RLA) ocorreu em 9% dos pacientes. Ocorreram 2 óbitos adicionais e nenhum IAM na fase tardia. RLA ocorreu em 3 pacientes, todos manuseados percutaneamente. Um desses pacientes necessitou revascularização miocárdica posterior para tratar nova recorrência da lesão no vaso tratado.

Foram observados dois casos de trombose do stent na fase subaguda, uma definitiva e responsável por um

TABELA 2
Características angiográficas
pré-intervenção percutânea

Variável	100 pacientes/ 164 vasos/ 164 lesões tratadas
Extensão da doença coronária, %	
Uniarteriais	34
Biarteriais	30
Triarteriais	36
Vasos tratados, %	
Descendente anterior	75 (45,7%)
Coronária direita	39 (23,8%)
Circunflexa	34 (20,7%)
TCE	4 (2,4%)
PVS	11 (6,8%)
Anastomose mamária	1 (0,6%)
Lesões B2/C*, %	28 (17,1%)/ 89 (54,2%)
Fluxo coronário, n (%)	
TIMI 0	12 (7,3)
TIMI I	2 (1,2)
TIMI II	25 (15,2)
TIMI III	125 (76,2)
Bifurcação (ramo lateral \geq 2,5 mm), n (%)	10 (6)
Reestenose intrastent, n (%)	10 (6)
Lesão ostial, n (%)	6 (3,6)
Calcificação moderada/grave, n (%)	57 (34,8)
Indicações <i>off-label</i> , %	72

* De acordo com a classificação do American College of Cardiology/American Heart Association.
PVS = ponte de veia safena; TCE = tronco da coronária esquerda; TIMI = *Thrombolysis in Myocardial Infarction*.

dos óbitos hospitalares, e outra provável. É importante salientar que não foram observadas trombozes tardias (31 dias a 360 dias) ou muito tardias (> 360 dias). A análise da curva de Kaplan-Meier mostrou probabilidade de sobrevida de 91% ao final de dois anos (Figura).

DISCUSSÃO

Os estudos randomizados iniciais que utilizaram stents farmacológicos e possibilitaram sua incorporação na prática clínica demonstram redução significativa das taxas de RLA e RVA, comparativamente aos stents convencionais.¹⁻³ Entretanto, os pacientes selecionados apresentavam baixo a moderado grau de complexidade clínica e angiográfica (indicações *on-label*). Embora importantes, os resultados obtidos nesses estudos não podem ser extrapolados para a rotina diária da cardiologia intervencionista, pois 60% a 80%

TABELA 3
Características do procedimento

Variável	100 pacientes/ 164 lesões
Pré-dilatação, n (%)	68 (41,5)
Diâmetro nominal do stent, mm	2,98 \pm 0,37
Extensão nominal do stent, mm	19,4 \pm 6,1
Relação stent/paciente	1,64
Pressão máxima de liberação, atm	15 \pm 2,47
Via de acesso, %	
Radial	68
Femoral	31,1
Braquial	0,9
Uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, %	2
Sucesso angiográfico, %	99,4
Sucesso clínico, %	96
Angiografia digital quantitativa pré-intervenção	
Extensão da lesão, mm	16,8 \pm 7,4
Diâmetro de referência do vaso, mm	2,76 \pm 0,45
Diâmetro luminal mínimo, mm	1,11 \pm 1,84
Porcentual de estenose, %	68,5 \pm 12,4
Angiografia digital quantitativa pós-intervenção	
Diâmetro luminal mínimo, mm	3,02 \pm 0,87
Ganho agudo, mm	1,82 \pm 0,5
Estenose residual, %	4,9 \pm 4,1

TABELA 4
Evolução na fase hospitalar e no
seguimento clínico tardio

Eventos	
Fase hospitalar	(n = 100)
Óbito, %	2
Óbito cardíaco	2
IAM não-fatal, %	2
IAM Q	1
IAM não-Q	1
RLA, %	0
ECAM, %	4
Fase tardia (eventos acumulados)	(n = 99)
Óbito, %	4
Óbito cardíaco	4
IAM não-fatal, %	2
RLA, %	3
RVA, %	3
ECAM, %	9
Trombose do stent, %	1

ECAM = eventos cardíacos adversos maiores; IAM = infarto agudo do miocárdio; RLA = revascularização da lesão-alvo; RVA = revascularização do vaso-alvo.

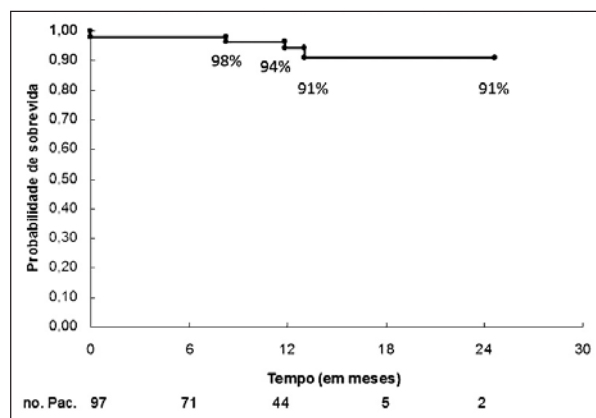


Figura - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier.

da população que atualmente se submete aos procedimentos de ICP apresentam lesões coronárias mais complexas e características clínicas mais desfavoráveis, definidas como *off-label*.¹⁵⁻¹⁸

Outro fato importante relacionado aos stents farmacológicos foi que alguns registros^{7,8} demonstram resultados desfavoráveis quanto à segurança nessas situações de maior complexidade, com aumento das taxas de trombose e de IAM, principalmente no seguimento clínico muito tardio (superior a um ano), que poderiam estar relacionados às reações de hipersensibilidade na parede arterial causadas pelo polímero durável.¹¹

Com o objetivo de melhorar os resultados, desenvolveram-se stents farmacológicos de segunda geração, como o Biomatrix™, que apresenta um polímero biodegradável composto de ácido polilático, cuja primeira experiência em humanos (*First in Man*) foi relatada no estudo randomizado STEALTH-1¹⁹, no tratamento de lesões coronárias *de novo*, cujo desfecho primário foi a perda luminal tardia ao final de seis meses, evidenciando redução significativa de 65% favorável ao stent Biomatrix™, comparativamente ao stent não-farmacológico.

Neste estudo, procurou-se demonstrar a eficácia e a segurança do emprego do stent Biomatrix™ na prática clínica diária, sendo 72% da população tratada portadora de lesões definidas como *off-label*. Ressalta-se ainda que 66% dos pacientes eram portadores de doença coronária multiarterial e com elevada prevalência de diabetes melito (43%).

Apesar da complexidade das lesões tratadas, obteve-se alta taxa de sucesso do procedimento (96%), demonstrando desempenho favorável do sistema de entrega, sendo o implante direto realizado na maioria dos casos (58,5%). Foram registrados dois óbitos na fase hospitalar, um decorrente de trombose subaguda definitiva do stent e outro em paciente com revascularização miocárdica cirúrgica prévia que apresentava grave comprometimento da função ventricular esquerda

(fração de ejeção do ventrículo esquerdo 25%), que, após o procedimento, desenvolveu quadro de insuficiência cardíaca descompensada refratária ao tratamento clínico. Não houve necessidade de RLA na fase hospitalar.

A via de acesso preferencial utilizada foi a radial (68%), que possibilitou a adequada realização do procedimento, mesmo nos casos de maior complexidade, não ocorrendo necessidade de *cross-over* para as técnicas femoral ou braquial. Essa preferência é fundamentada em suas vantagens, como: comodidade para o paciente no pós-procedimento imediato, retorno precoce às atividades habituais, diminuição do tempo de internação com conseqüente diminuição dos custos hospitalares, e redução das complicações vasculares e por sangramento.¹⁹⁻²¹

No seguimento clínico, observou-se boa evolução, pois o desfecho primário ocorreu em 9% dos pacientes. Houve dois óbitos adicionais de origem cardíaca, não ocorreram casos de IAM não-fatal e RLA ocorreu em 3 pacientes, demonstrando a eficácia dessa prótese. A probabilidade de sobrevivência estimada pela curva de Kaplan-Meier ao final de dois anos foi de 91%.

Esses resultados favoráveis também foram verificados no estudo LEADERS de mundo real, que randomizou 1.707 pacientes e comparou o stent Biomatrix™ ao stent Cypher™. Ao final de 12 meses, a taxa do desfecho primário composto constituído pelos mesmos parâmetros analisados neste estudo foi de 10,6% para o Biomatrix™ e de 12,2% para o stent Cypher™ (P = 0,37).¹²

Comparando-se as características clínicas e angiográficas entre os pacientes deste registro e os do grupo Biomatrix™ do estudo LEADERS, observa-se maior prevalência de diabetes melito (43% vs. 26%), SCASST (39% vs. 16,9%), doença multiarterial (66% vs. 24,4%) e de procedimento em ponte de safena (6,8% vs. 2,5%) neste registro. Por outro lado, no estudo randomizado foi maior a prevalência de IAM prévio (14% vs. 32,2%) e de SCACST (3% vs. 15,8%). Apesar dessas diferenças clínicas e angiográficas, a incidência de ECAM na fase hospitalar (5,3% vs. 4%) e no seguimento clínico médio de oito meses (9,2% vs. 9%) foi superponível.

Trombose do stent, habitualmente relacionada às características clínicas e angiográficas dos pacientes como também ao resultado do procedimento, ocorreu em um paciente (1%), na forma subaguda (24 horas a 30 dias). Cabe salientar que não houve casos de trombose tardia ou muito tardia, demonstrando a segurança desse dispositivo com polímero biodegradável no tratamento da doença arterial coronária no chamado mundo real. Esses resultados favoráveis quanto à trombose foram também observados nos estudos NOBORI, que utilizaram um stent que possui o mesmo polímero e a mesma droga do stent Biomatrix™.^{22,23}

Limitações do estudo

Este não é um estudo randomizado, o número de pacientes envolvidos é relativamente pequeno e o tempo de seguimento clínico médio é de apenas oito meses. Não há dados a respeito da aderência à terapêutica antiplaquetária dupla. Entretanto, acredita-se que os dados obtidos nesta série com critério pouco restrito de inclusão e o seguimento planejado dos pacientes possam contribuir com importantes evidências para o estabelecimento da eficácia e da segurança desse dispositivo na prática clínica diária.

CONCLUSÕES

Nesta experiência de mundo real, de centro único, o uso do stent Biomatrix™ demonstrou bons resultados na fase hospitalar e no seguimento clínico no tratamento da doença arterial coronária. É importante enfatizar que não ocorreram casos de trombose tardia e muito tardia, demonstrando segurança em sua aplicação. Esses achados, em conjunto com os disponíveis na literatura, fornecem evidências adicionais para o uso desse stent na prática clínica diária e em indicações definidas como *off-label*.

CONFLITO DE INTERESSES

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

REFERÊNCIAS

1. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. RAVEL Study Group. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346(2):1773-80.
2. 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. SIRIUS Investigators. *N Engl J Med*. 2003;349(14):1315-23.
3. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. TAXUS II Study Group. *Circulation*. 2003;108(7):788-94.
4. 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(3):221-31.
5. Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, et al. E-SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomized controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet*. 2003;362(9390):1093-9.
6. O'Shaughnessy C, Cohen EA, Schlüter M, Reeves F, Traboulsi M, Tittle LM, et al. C-SIRIUS Investigators. 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.
7. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, Nilsson T, Wallentin L. SCARR Study Group. Long term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med*. 2007;356(10):1009-19.
8. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al. BASKET-LATE Investigators. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: An observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(12):2584-91.
9. Mattos LA, Lemos Neto PA, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Sousa AGMR, Devito FS, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia - Intervenção Coronária Percutânea e Métodos Adjuntos Diagnósticos em Cardiologia Intervencionista (II Edição-2008). *Arq Bras Cardiol*. 2009;92 Supl1:1-58.
10. 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.
11. 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.
12. Windecker S, Serruys PW, Wandel S, Buszman P, Trznadel S, Linke A, et al. Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularization (LEADERS): a randomized non-inferiority trial. *Lancet*. 2008;372(9644):1163-73.
13. Garg S, Sarno G, Serruys PW, Vries T, Buszman P, Linke A, et al. The twelve-month outcomes of a biolimus eluting stent with a biodegradable polymer compared with a sirolimus eluting stent with a durable polymer. *EuroIntervention*. 2010;6(2):233-9.
14. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van ES GA, et al. Clinical end points in coronary stents trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344-51.
15. Costa Junior JR, Sousa AGMR, Costa R, Cano M, Maldonado G, Carballo M, et al. Até que ponto a complexidade angiográfica influi nos resultados tardios de pacientes tratados com stents farmacológicos: comparação entre indicações on label e off label no Registro DESIRE. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2009;17(1):31-8.
16. 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.
17. Rao SV, Shaw RE, Brindis RG, Klein LW, Weintraub WS, Peterson ED. On- versus off-label use of drug-eluting coronary stents in clinical practice (report from the American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry [NCDR]). *Am J Cardiol*. 2006;97(10):1478-81.
18. Dall'Orto CC, Lapa GA, Carneiro Neto JD, Carnieto NM, Oliveira Neto JB, Mauro MFZ, et al. Angioplastia coronária nas indicações off-label; comparação das vias radial versus femoral. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2010;18(2):177-84.
19. Grube E, Hauptmann K, Buellesfeld L, Lim V, Abizaid A. Six-month results of a randomized study to evaluate safety and efficacy of a Biolimus A9 eluting stent with a biodegradable polymer coating. *EuroIntervention*. 2005;1(1):53-7.
20. Kiemeneij F, Laarman GJ, Odekerken D, Slagboom T, van der Wieken RA. A randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty by the radial, brachial and femoral approaches: the ACCESS Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(6):1269-75.
21. Rihal CS, Holmes DR Jr. Transradial cardiac catheterization: is femoral access obsolete? *Am Heart J*. 1999;138(3 Pt 1):392-3.
22. Chevalier B, Serruys PW, Silber S, Garcia E, Suryapranata H,

Hauptmann K, et al. Randomized comparison of NOBORITM, Biolimus A9-eluting coronary stent with a Taxus (R), paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries: the NOBORI 1 Trial. *EuroIntervention*. 2007; 2(4):426-34.

23. Ostojic M, Sagic D, Beleslin B, Jung R, Perisic Z, Jagic N, et al. First clinical comparison of NOBORI-Biolimus A9 eluting stents with Cypher-Sirolimus eluting stents: NOBORI CORE nine months angiographic and one year clinical outcomes. *EuroIntervention*. 2008;3(5):574-9.