

Áurea Jacob Chaves

**Análise volumétrica da hiperplasia intimal intra-*stent* em
pacientes diabéticos tratados com e sem abciximab**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de
São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Cardiologia

Orientadora: Prof^a Dr^a Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa

São Paulo
2004

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Chaves, Áurea Jacob

Análise volumétrica da hiperplasia intimal intra-stent em pacientes diabéticos tratados com e sem abciximab / Áurea Jacob Chaves. -- São Paulo, 2004.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientadora: Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa.

Descritores: 1.CORONARIOPATIA/ultrasonografia 2.DIABETES MELLITUS/etiologia 3.IMPLANTE DE PRÓTESE VASCULAR/métodos 4.CONTENEDORES/efeitos adversos 5.GLICOPROTEÍNAS/antagonistas & inibidores 6.INIBIDORES DA AGREGAÇÃO DE PLAQUETAS/análise

USP/FM/SBD-107/04

Dedico esta tese

*Aos meus amados pais LEÔNCIO e LÊDA,
aos queridos MÁRCIA e ROGÉRIO, CLÁUDIA e STEVEN,
aos adoráveis FELIPE, DANIEL e JULIA
e ao querido LUIZ ALBERTO.*

*À Prof.^a. Dr.^a. Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa, orientadora e amiga, meus
mais sinceros agradecimentos por todos os ensinamentos e pelo incentivo e apoio em
momentos decisivos, pessoais e profissionais.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. J. Eduardo Moraes Rego Sousa, pioneiro e líder da Cardiologia Intervencionista contemporânea, pelo privilégio de participar de sua equipe e de ter tido a oportunidade de desenvolver esta investigação.

Aos Drs. Alexandre Abizaid, Fausto Feres, Galo Maldonado, Luiz Alberto Mattos e Rodolfo Staico, integrantes do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela amizade, apoio constante e colaboração inestimável na realização dos procedimentos, fundamentais para a concretização deste estudo.

Aos Drs. Ana Cristina Seixas, Andréa Sousa Abizaid, Ibraim Pinto, Luiz Fernando Tanajura e Marinella Centemero, médicos da Seção de Angioplastia Coronária do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, amigos e companheiros do cotidiano, pela preciosa ajuda na seleção dos pacientes.

Ao Prof. Dr. Leopoldo Soares Piegas, Prof. Dr. Valter C. Lima e Dr. Marcelo Bertolami, membros da banca de qualificação, pelas valiosas contribuições para a redação final desta tese.

Aos Drs. Andréa Sousa Abizaid, Carlos C. Pedra, João Manoel Rossi e Simone F. Pedra, companheiros da turma de pós-graduação, pelos bons momentos vividos nos últimos quatro anos.

Aos Drs. Luiz Eduardo Mastrocolla e Sérgio Braga, pelo interesse e incentivo à realização desta tese.

Aos médicos residentes do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, em especial ao Dr. Arilson Rodrigues, pela disponibilidade e cooperação no desenvolvimento deste trabalho.

À Ângela Tavares Paes pela amizade e dedicação incansável no tratamento e análise estatística dos dados.

Ao corpo da Enfermagem do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, em especial às enfermeiras Edna Silva, Irian Cunha, Jane dos Santos, Lázara Chaves, Sandra Chimentão, Rosa Marcucci e Viviane Balbieris, pela competência e dedicação aos pacientes.

Às secretárias Maria Elizabeth de Andrade e Valéria Ranieri e aos funcionários Elaine Geraldi, Maria Helena Boarate, Roseli Pereira, Reginaldo B. de Jesus, Wagner Pinto, da Seção de Angioplastia Coronária do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela disponibilidade e colaboração exemplares.

À Lúcia Siqueira, Janeide dos Santos, Rita de Cássia Oliveira e Simone Freitas pelo carinho e atenção constantes.

Aos pacientes do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, que gentilmente compreenderam e colaboraram com o estudo.

SUMÁRIO

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Histórico	2
1.2 A reestenose coronária e seus mecanismos	3
1.3 Bases moleculares e celulares da reestenose coronária	5
1.4 Reestenose intra- <i>stent</i> : definições e variáveis prognósticas	9
1.5 Profilaxia da reestenose	11
1.6 A reestenose no paciente diabético	14
1.6.1 O mecanismo da reestenose nos diabéticos	15
1.6.2 Fisiopatologia da reestenose coronária nos diabéticos	15
1.6.3 Profilaxia da reestenose nos diabéticos	17
1.6.3.1 O abciximab	18
1.6.3.2 Fundamentos para a redução da reestenose nos diabéticos tratados com o abciximab	20
1.7 Objetivos	21
1.7.1 Objetivo primário	21
1.7.2 Objetivos secundários	21
1.7.2.1 Angiográficas (angiografia coronária quantitativa)	22
1.7.2.2 Clínicas	22
2 MÉTODOS	23
2.1 Casuística	24
2.1.1 Critérios de inclusão	24
2.1.2 Critérios de exclusão	25
2.1.2.1 Clínicos	25
2.1.2.2 Angiográficos	26
2.2 Métodos	27
2.2.1 Randomização	27
2.2.2 Condução do procedimento	28
2.2.2.1 Avaliação clínica antes da intervenção percutânea	28
2.2.2.2 Angioplastia coronária com o implante de <i>stent</i>	28
2.2.2.3 Acompanhamento após a alta hospitalar	30
2.2.3 Características dos <i>stents</i> empregados no estudo	30
2.2.4 Análise angiográfica quantitativa	32
2.2.5 Realização do ultra-som intracoronário	35

2.2.6	Análise ultra-sonográfica <i>off-line</i>	35
2.2.7	Definições	39
2.2.8	Análise estatística	40
3	RESULTADOS	42
3.1	Perfil clínico	43
3.2	Aspectos angiográficos	45
3.3	Características técnicas do procedimento	47
3.4	Evolução clínica inicial e tardia	49
3.5	Análise da angiografia coronária quantitativa.....	53
3.6	Análise do ultra-som intracoronário.....	55
4	DISCUSSÃO	58
4.1	Considerações relacionadas ao protocolo de estudo	59
4.1.1	O diabetes melito tipo 2 versus tipo 1	59
4.1.2	O abciximab e a reestenose coronária em diabéticos	60
4.1.3	O ultra-som como ferramenta de pesquisa	61
4.1.4	Particularidades do tratamento percutâneo.....	63
4.2	Considerações relacionadas aos resultados	64
4.2.1	Aspectos relevantes da evolução clínica inicial e tardia	65
4.2.2	Angiografia coronária quantitativa.....	67
4.2.3	Resultados do ultra-som intracoronário.....	69
4.2.3.1	Resultados do ultra-som intracoronário em diabéticos tratados com insulina.....	71
4.3	A falência do abciximab em reduzir a hiperplasia intimal intra- <i>stent</i> em diabéticos.....	71
4.4	Estratégias promissoras para a redução da reestenose em diabéticos	72
4.5	Limitações	74
4.6	Implicações para a prática clínica atual.....	75
5	CONCLUSÕES	76
6	ANEXOS	78
Anexo A	79
Anexo B	83
Anexo C	86
Anexo D	89
7	REFERÊNCIAS	92

RESUMO

Chaves AJ. *Análise volumétrica da hiperplasia intimal intra-stent em pacientes diabéticos tratados com e sem abciximab* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2004. 106 p.

FUNDAMENTOS: Em pacientes diabéticos do estudo *EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting)*, o abciximab reduziu em aproximadamente 50% a revascularização do vaso-alvo comparado ao placebo. Ainda não se esclareceu se este resultado é consequência de menor reestenose causada pela inibição da hiperplasia intimal. **MÉTODOS E RESULTADOS:** O propósito deste estudo foi determinar se o abciximab administrado no momento do implante do *stent* coronário reduz a hiperplasia intimal intra-*stent*, avaliada pelo ultra-som intracoronário, aos seis meses de evolução, nos diabéticos do tipo 2. Noventa e seis pacientes diabéticos (96 lesões) que se submeteram ao implante eletivo de *stent* para uma lesão *de novo*, em um vaso natural, foram randomizados para serem tratados com e sem abciximab. O volume de hiperplasia intimal, expresso como o porcentual de obstrução do volume do *stent*, não mostrou diferença entre os grupos: 41,3% (DP 21,0%) para os tratados com abciximab e 40,5% (DP 18,3%) para os tratados sem abciximab ($p=0,853$). Também não ocorreram diferenças significativas no diâmetro mínimo da luz tardio [1,74mm (DP 0,69mm) *versus* 1,66mm (DP 0,63mm), $p=0,521$], na perda tardia [1,03mm (DP 0,63mm) *versus* 1,07mm (DP 0,58mm), $p=0,736$], na reestenose angiográfica (17,8% *versus* 22,9%, $p=0,539$) ou na incidência acumulada de eventos cardíacos maiores aos 12 meses (19,1% *versus* 20,4%, $p=0,877$). **CONCLUSÃO:** A análise volumétrica com o ultra-som intracoronário mostrou que o abciximab, administrado no momento do implante do *stent*, não reduz a hiperplasia intimal intra-*stent* em pacientes diabéticos.

SUMMARY

Chaves AJ. *Volumetric analysis of in-stent intimal hyperplasia in diabetic patients treated with or without abciximab* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2004. 106 p.

BACKGROUND: In diabetic patients in the Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting (EPISTENT) trial, abciximab reduced target vessel revascularization by $\approx 50\%$ compared with placebo. Whether this is a result of a lower restenosis rate caused by inhibition of intimal hyperplasia remains to be defined. **METHODS AND RESULTS:** The purpose of this study was to determine whether abciximab at the time of stent implantation would reduce in-stent intimal hyperplasia measured by intravascular ultrasound at 6-month follow-up in type 2 diabetics. Ninety-six diabetic patients (96 lesions) who underwent elective stent implantation for a de novo lesion in a native coronary artery were randomly assigned to receive abciximab or no abciximab. In-stent intimal hyperplasia volume, expressed as percentage of stent volume, did not differ between groups: 41.3% (DP 21.0%) for those treated with abciximab *versus* 40.5% (DP 18.3%) for those treated without abciximab ($p=0.853$). There was also no significant differences in angiographic minimal luminal diameter at follow-up [1.74mm (DP 0.69mm) *versus* 1.66mm (DP 0.63 mm), $p=0.521$], late loss [1.03mm (DP 0.63mm) *versus* 1.07mm (DP 0.58 mm), $p=0.736$], restenosis rate (17.8% *versus* 22.9%, $p=0.539$) or cumulative incidence of major adverse cardiac events at 12 months (19.1% *versus* 20.4%, $p=0.877$). **CONCLUSION:** Six-month intravascular ultrasound volumetric analysis showed that abciximab, at the time of coronary stent implantation, was not associated with a reduction of in-stent intimal hyperplasia in diabetic patients.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Histórico

A doença arterial coronária tem atingido proporções epidêmicas no mundo contemporâneo, sendo a primeira causa de óbito e incapacidade física nos países industrializados¹. A extensão do acometimento anatômico da doença é um importante fator na evolução clínica dos pacientes e intervenções, como a angioplastia coronária, podem aliviar os sintomas desta afecção e melhorar o prognóstico².

Desde a sua aplicação inicial em 1977³, as intervenções coronárias percutâneas experimentaram um crescimento exponencial, reflexo do perfil de eficácia e segurança dos procedimentos. Novos instrumentais e a experiência crescente dos operadores permitiram que essas intervenções fossem utilizadas em lesões mais complexas, em pacientes com quadros agudos e, inclusive, para o tratamento de doença de múltiplos vasos⁴.

Os *stents*, introduzidos na clínica no final da década de 80⁵, tornaram-se o mais importante avanço das técnicas de revascularização coronária percutânea, pois sobrepujaram, em grande medida, as limitações do balão^{6, 7}. O aperfeiçoamento da técnica de implante dos *stents*, consequência dos conhecimentos gerados pelos procedimentos guiados pelo ultra-som intracoronário, e um regime farmacológico antiplaquetário mais eficiente, com a associação do ácido acetilsalicílico (AAS) aos tienopiridínicos, praticamente aboliram a trombose da prótese e as complicações

hemorrágicas associadas à anticoagulação⁸. Como resultado, a Cardiologia Intervencionista entrou em uma nova era e, hoje, as endopróteses respondem por quase 90% dos procedimentos percutâneos⁹. Embora os *stents* tenham demonstrado diminuir a reestenose quando comparados à angioplastia com o balão, esta ainda é uma limitação da técnica e é causa importante de angina recorrente e necessidade de novos procedimentos de revascularização, nos meses que se seguem à intervenção. Usualmente a reestenose não aumenta a mortalidade, mas compromete de modo significativo a qualidade de vida, expondo os pacientes ao risco de isquemia recorrente e de novas intervenções, além de impor um custo financeiro substancial à Saúde Pública¹⁰.

Estima-se que, no ano de 2003, dois milhões de intervenções coronárias percutâneas tenham sido realizadas em todo o mundo, resultando em cerca de 350 mil casos de reestenose angiográfica e 240 mil eventos clínicos¹¹.

1.2 A reestenose coronária e seus mecanismos

Ao longo dos últimos 20 anos, inúmeros pesquisadores têm tentado elucidar os mecanismos envolvidos na gênese da reestenose com a finalidade de propor soluções para eliminá-la. Hoje existe consenso de que ela seja resultante de excessiva resposta reparadora do vaso ao barotrauma induzido pelo balão, pelos instrumentais átero-ablativos e/ou pelo *stent*¹².

Estudos seriados com o ultra-som intracoronário elucidaram os mecanismos pelos quais a intervenção percutânea atua, tanto na fase aguda, com a restauração da luz vascular, como na fase evolutiva, cicatricial. Após a intervenção, a melhora da luz

do vaso é devida a combinação de dois fatores: remodelamento positivo ou expansão do segmento tratado e redução da placa subjacente¹³. Quando se trata de angioplastia com o balão ou dos instrumentais de átero-ablação, a recorrência da lesão é uma combinação da retração elástica inicial do vaso, da hiperplasia neointimal e do remodelamento negativo tardio (Figura 1). Este último é o principal mecanismo responsável pela reestenose, contribuindo com até 75% da perda tardia da luz e ocorre usualmente nos primeiros seis meses do procedimento¹⁴. Os *stents* reduziram a reestenose, ao abolirem a contração elástica inicial e o remodelamento negativo tardio. De fato, a análise volumétrica confirmou que os *stents* usualmente não sofrem compressão tardia, sustentando continuamente a parede vascular. Estes, entretanto, não previnem a formação da hiperplasia intimal, que é cerca de quatro vezes maior em um segmento tratado com *stent* comparado ao tratado com o balão¹⁵.

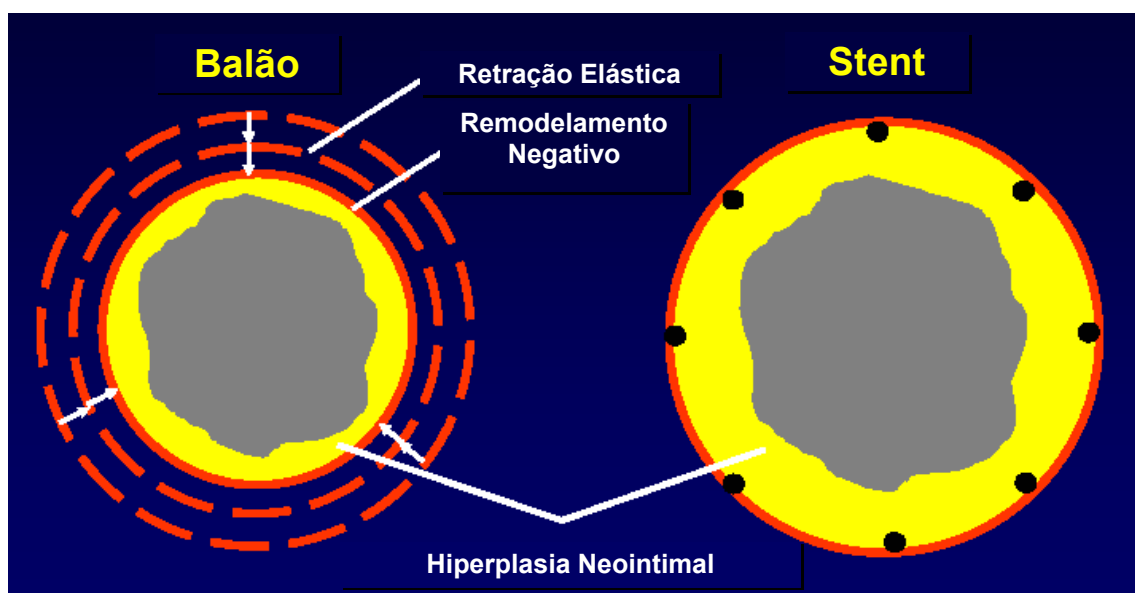


Figura 1 - Representação esquemática de um corte transversal da artéria coronária evidenciando os mecanismos responsáveis pela reestenose (Adaptado de Gans, P. *The Inflammation Theory*. [citado em mar 2004]. Disponível em: <http://www.tctmd.com>).

1.3 Bases moleculares e celulares da reestenose coronária

O conjunto de eventos que leva à reestenose é complexo e envolve fenômenos seqüenciais e superpostos que ocorrem nos dias, semanas e meses subseqüentes ao procedimento; eles são: a trombose, o recrutamento de células inflamatórias, a proliferação de células musculares lisas e a produção de matriz extracelular (Figura 2)¹⁶.

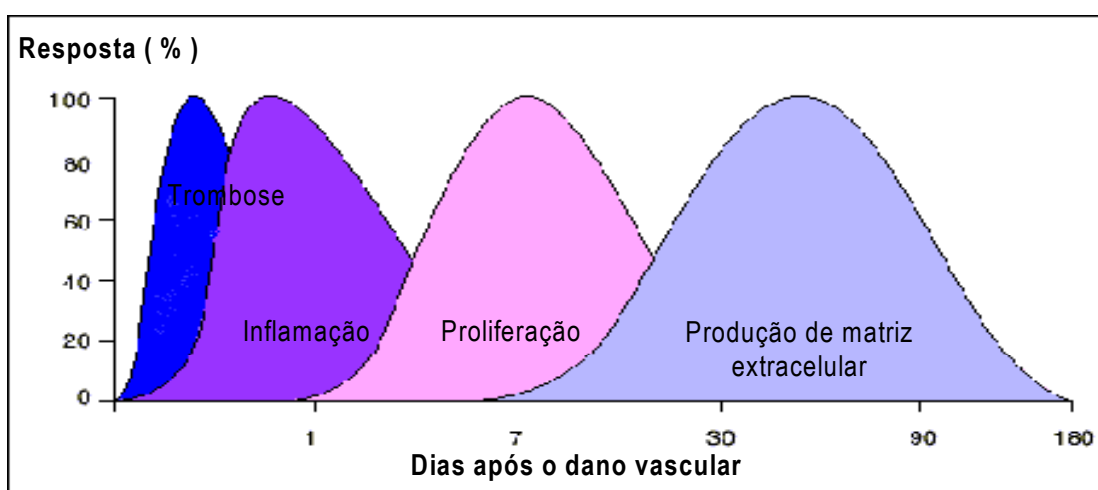


Figura 2 - Fenômenos seqüenciais que ocorrem após o dano à parede vascular causado pela intervenção coronária percutânea (Adaptado de Nikol et al)¹⁶.

O processo da reestenose é iniciado quando a intervenção percutânea causa desnudamento endotelial e dano às camadas mais profundas do vaso. A exposição dos elementos da camada subendotelial desencadeia a adesão, ativação e a agregação das plaquetas com conseqüente formação do trombo mural, que associado à presença do corpo estranho metálico, ativa os neutrófilos circulantes e os macrófagos^{17, 18}.

A cobertura da área exposta pelas plaquetas depende do reconhecimento das proteínas adesivas pelas glicoproteínas específicas da membrana plaquetária, muitas

das quais são integrinas. As integrinas são uma família estruturalmente elaborada de moléculas de adesão, que transmitem sinais bidirecionalmente através da membrana plasmática, por meio de rearranjos da sua estrutura. Suas moléculas são heterodiméricas, compostas por sub-unidades α e β e combinações específicas destas subunidades formam receptores com especificidades únicas para as várias proteínas de adesão. As integrinas estão presentes em virtualmente todas as células, regulando o contato célula- célula e célula-matriz e mediam diferentes respostas fisiológicas como o reparo tecidual, a angiogênese, a inflamação e a hemostase¹⁹.

A principal glicoproteína envolvida no contato inicial da plaqueta com o subendotélio é a glicoproteína Ib, uma não-integrina, que faz parte de um complexo composto pela glicoproteína IX e a glicoproteína V e se liga ao fator de von Willebrand²⁰. As integrinas que contribuem para a adesão plaquetária são: a glicoproteína Ia/IIa ($\alpha 2/\beta 1$), principal responsável pela interação plaqueta-colágeno; a glicoproteína Ic/IIa ($\alpha 3/\beta 1$), que se liga à fibronectina; a glicoproteína $\alpha 6/\beta 1$, que interage com a laminina e a glicoproteína $\alpha v/\beta 3$, receptora da vitronectina^{21,22}.

A adesão das plaquetas ao colágeno da matriz subendotelial e a presença de trombina estão entre os mais fortes estímulos para a ativação plaquetária. A ativação das plaquetas é associada à estimulação de várias vias metabólicas, mudanças na sua forma, ativação da glicoproteína IIb/IIIa ($\alpha \text{IIb}/\beta 3$) e à indução da sua atividade coagulante²³.

Além do colágeno e da trombina, outras substâncias como o tromboxane A₂, o difosfato de adenosina e a norepinefrina também estimulam as plaquetas. Eles agem por meio de vários receptores e mensageiros secundários, no sentido de mobilizar o cálcio intracelular e estimular a degranulação plaquetária. Nas plaquetas em repouso,

o receptor α IIb/ β 3 normalmente encontra-se em baixo estado de ativação e é incapaz de interagir com o fibrinogênio solúvel. A estimulação das plaquetas pelos vários agonistas induz a uma mudança na conformação do receptor, que se torna então capaz de formar ligações com o fibrinogênio solúvel e também com o fator de von Willebrand, resultando no início da agregação plaquetária¹⁷ (Figura 3).

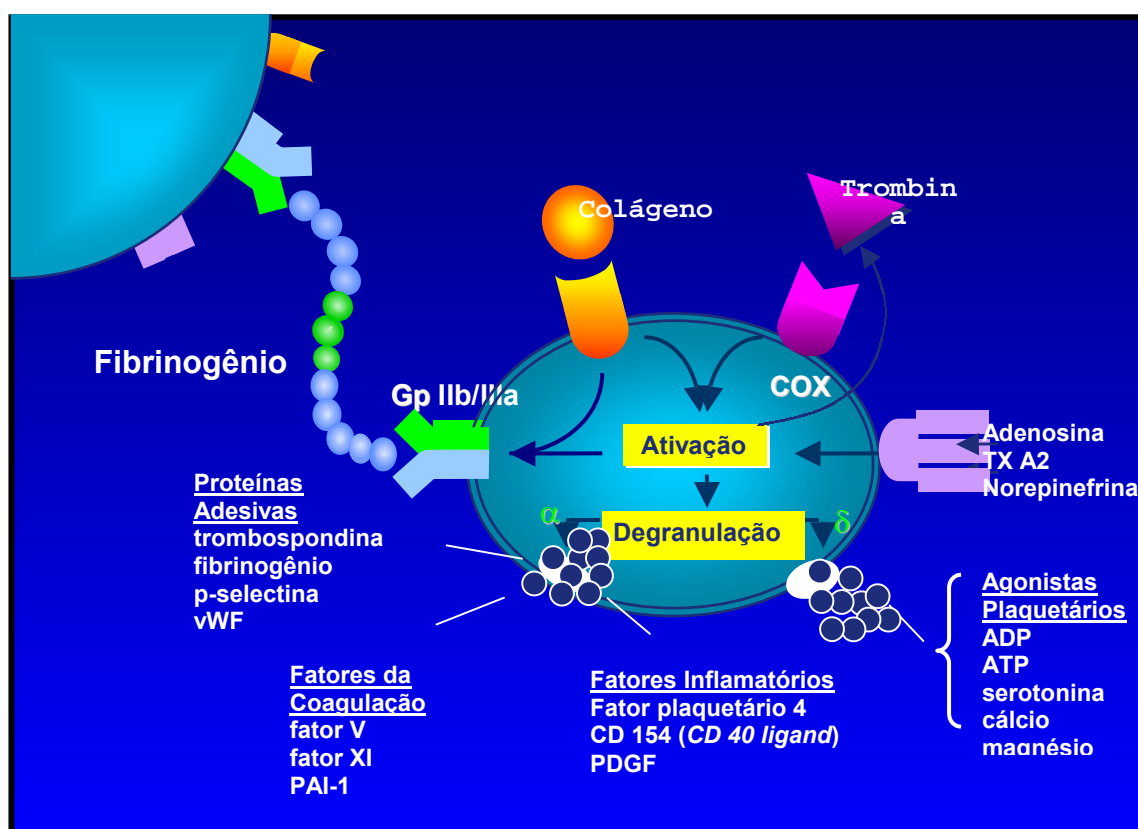


Figura 3 - Representação esquemática dos fenômenos que levam à adesão, ativação e à agregação das plaquetas (Adaptado de Cannon, C. P. *Atherothrombosis Slide Compendium* [citado em mar 2004]. Disponível em: <http://www.theheart.org>).

Estudos experimentais e clínicos têm demonstrado que a inflamação é um dos componentes do crescimento intimal intra-*stent*. As plaquetas ativadas promovem o recrutamento de leucócitos para a parede do vaso, que secretam uma série de fatores quimiotáticos e de crescimento e também enzimas, como as metaloproteases, que

atuam na matriz extracelular e facilitam a migração de células²⁴. A infiltração de linfócitos e histiócitos ao redor das hastes do *stent*, por exemplo, está associada a maior espessura neointimal^{25, 26}. Além disso, pacientes com reestenose mostram maior expressão do Mac-1 ($\alpha_M\beta_3$), integrina que promove a adesão e a transmigração de outros leucócitos, e da proteína quimiotática para os monócitos, comparados aos pacientes sem restenose^{26, 27}. Por outro lado, o bloqueio das moléculas de adesão celular, importantes para o recrutamento de neutrófilos, monócitos e macrófagos, atenua o crescimento intimal²⁸.

Plaquetas, leucócitos e macrófagos presentes no local do dano vascular ao liberarem citocinas e fatores de crescimento ativam, por sua vez, células musculares lisas da camada média e miofibroblastos presentes na adventícia do vaso. A expressão de genes, como o *c-myc*, que modulam a divisão celular, leva à proliferação das células musculares lisas e à síntese de matriz extracelular²⁹.

A matriz extracelular regula a migração e a proliferação de células e também a sua própria produção³⁰. Um dos componentes da matriz, o heparan sulfato, é potente inibidor da proliferação de células musculares lisas. Após o dano arterial pelo balão, a liberação de endoglicosidases pela plaqueta ativada leva ao deslocamento do heparan sulfato da superfície das células musculares lisas e à perda do seu efeito inibitório³¹.

A neointima resultante é composta por células musculares lisas, matriz extracelular e macrófagos. Algumas semanas depois, os elementos celulares diminuem e a produção de matriz extracelular aumenta³². O resultado final desta cascata de eventos pode levar a aumento significativo da obstrução luminal meses após a intervenção percutânea (Figura 4).

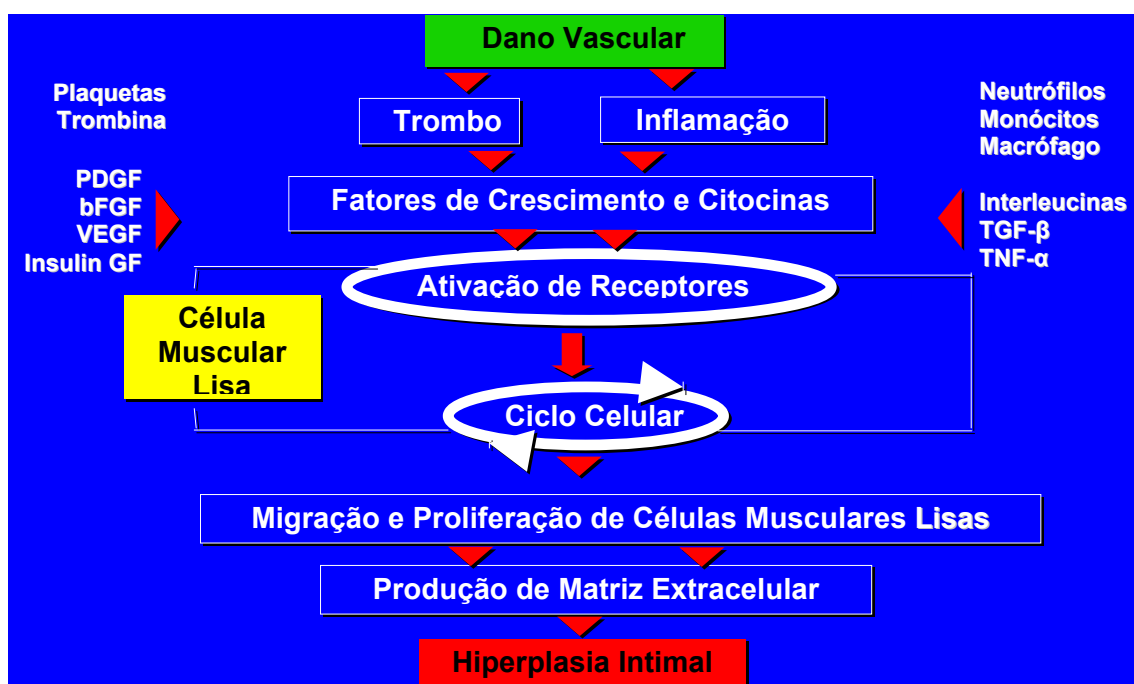


Figura 4 - Visão integrada dos processos fisiopatológicos que levam à reestenose coronária (Adaptado de De Scheerder, I. *Targeting Inflammation with Drug-Eluting Stents to Reduce Restenosis*. [citado em mar 2004]. Disponível em: <http://www.tctmd.com>).

1.4 Reestenose intra-stent: definições e variáveis prognósticas

Muitas definições de reestenose coronária já foram utilizadas, mas a mais simples, freqüentemente adotada e independente do instrumental utilizado, é a definição angiográfica que adota o critério binário, caracterizada pela presença de lesão maior que 50% no local previamente tratado, durante a avaliação tardia. Assim a reestenose intra-stent incide em 15 a 30% dos pacientes, podendo chegar a 50% em subgrupos de alto risco e, em geral, cerca de metade deles necessita nova revascularização no período evolutivo de um ano ^{6, 7, 33-38}.

Mais recentemente, os investigadores têm enfatizado a importância das variáveis contínuas para avaliar as estratégias anti-reestenose. A perda tardia, obtida pela diferença entre os diâmetros mínimos da luz imediatamente após o procedimento e na fase tardia, é uma medida angiográfica precisa da hiperplasia intimal intra-*stent*. Nos pacientes tratados com os *stents* convencionais, ela varia entre 0,7 e 1,0 mm^{6, 7, 33, 36-38}.

Outra variável contínua também utilizada para mensurar de forma mais precisa a quantidade de hiperplasia intimal, após o implante do *stent*, é obtida com a avaliação volumétrica pelo ultra-som intracoronário. Tipicamente os *stents* mostram porcentual de obstrução do volume pela neointima que varia entre 20 a 35%^{36, 37, 39-41}.

A habilidade de prever a reestenose após a intervenção percutânea, entretanto, ainda é limitada, mesmo após duas décadas de numerosos estudos clínicos e angiográficos. Uma série de variáveis ligadas ao paciente, às características da lesão e aos resultados do procedimento têm sido identificadas como associadas a maior incidência de reestenose coronária. Três fatores, no entanto, têm mostrado de forma consistente prever independentemente a reestenose: o diabetes melito, o diâmetro de referência do vaso e a extensão da lesão⁴². Combinando-os, podemos observar diferenças na incidência da reestenose que variam entre 6% (pacientes não-diabéticos, com lesões curtas em vasos calibrosos) e 46% (pacientes diabéticos, com lesões longas em vasos de fino calibre) (Tabela 1)⁴³.

TABELA 1 - PREVALÊNCIAS ESPERADAS DA REESTENOSE CORONÁRIA APÓS O IMPLANTE DE *STENTS* CONVENCIONAIS*

Não-diabético	Extensão da lesão			
	10 mm	15 mm	20 mm	25 mm
2.5 mm	27%	30%	33%	37%
3.0 mm	17%	19%	22%	25%
3.5 mm	10%	12%	14%	16%
4.0 mm	6%	7%	8%	10%
Diabético	Extensão da lesão			
DML intra-stent pós-procedimento	10 mm	15 mm	20 mm	25 mm
2.5 mm	35%	39%	43%	46%
3.0 mm	23%	26%	30%	33%
3.5 mm	15%	17%	19%	22%
4.0 mm	9%	10%	12%	14%

DML=Diâmetro mínimo da luz.

* Adaptado de Ho et al ⁴³

1.5 Profilaxia da reestenose

Apesar da procura exaustiva de um fármaco que prevenisse a reestenose, dezenas de ensaios clínicos falharam em identificar um agente com benefício comprovado.

Numa primeira fase, uma série de fármacos, agrupados de acordo com os seus alvos fisiopatológicos, como os antiplaquetários (AAS, ticlopidina, inibidores do tromboxane A₂, análogos da prostaciclina, ácidos graxos ômega-3) os anticoagulantes (heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular), os antiproliferativos (angiopeptina, inibidores da enzima conversora da angiotensina), os antiinflamatórios (corticóides, colchicina), os vasodilatadores (bloqueadores dos canais de cálcio, antagonistas da serotonina) e os agentes hipolipemiantes (lovastatina, fluvastatina), administrados sistemicamente, foram testados em

pacientes predominantemente tratados com o balão e não reduziram a recorrência da lesão quando comparados ao placebo⁴⁴.

Numa fase posterior, quando os *stents* predominavam como estratégia de tratamento percutâneo, novos estudos analisaram terapêuticas farmacológicas por via sistêmica, sem resultados consistentes. Foram avaliados medicamentos mais potentes, entre outros, os antiplaquetários cilostazol^{45,46} e trapidil⁴⁷, o antioxidante probucol^{48,49}, a metilprednisolona^{50,51}, os antiproliferativos tranilast⁵² e a rapamicina⁵³⁻⁵⁵. A associação do ácido fólico e das vitaminas B6 e B12 surpreendeu os pesquisadores, ao mostrar maior reestenose no grupo que recebeu esta combinação comparada ao placebo⁵⁶.

Outras tentativas como a liberação local, por meio de cateteres, de oligonucleotídeos direcionados contra os genes *c-myc*⁵⁷, que regulam a divisão celular, ou a transferência de genes que estimulam a produção do fator de crescimento endotelial vascular, utilizando adenovírus⁵⁸ também falharam. A braquiterapia, na prevenção da reestenose em lesões *de novo*, utilizando instrumentais variados como os *stents* radioativos⁵⁹ ou as sementes radioativas⁶⁰ aplicadas por meio de cateteres teve seus resultados comprometidos pela oclusão trombótica tardia do *stent* e pela reestenose nas bordas e foi praticamente abandonada.

Modificações da técnica de implante dos *stents* têm sido tentadas, entretanto sem alcançar resultados consistentes. A utilização do ultra-som para guiar o implante dos *stents*, com o intento de melhorar os resultados, foi comparada com a técnica convencional guiada pela angiografia quantitativa em vários estudos, entre eles o OPTICUS (*OPTimization with ICUS to reduce stent restenosis*)⁶¹. As reestenoses

binárias de 24,5% e 22,8%, respectivamente, levaram à conclusão que o implante de *stent* guiado por qualquer dos dois métodos pode ser realizado com resultados angiográficos e clínicos semelhantes. Outra tentativa envolveu o implante direto dos *stents*, sem a pré-dilatação, baseado na hipótese de que menor agressão à parede do vaso reduziria a reestenose. Os estudos concluíram que os procedimentos sem a pré-dilatação são mais rápidos e de menor custo, mas as evoluções de curto e longo prazo foram iguais à técnica convencional, sem modificações nas taxas de recorrência^{62, 63}. Finalmente, a excisão das placas ateroscleróticas pelos aterótomos antes do implante dos *stents* forneceu resultados favoráveis em uma série de registros⁶⁴; no entanto, ainda não dispomos de resultados de estudos randomizados publicados que possam validar esta estratégia.

Ainda do ponto de vista técnico, a utilização de *stents* com hastes de menor espessura tem demonstrado resultados mais favoráveis que os dos *stents* convencionais. No estudo ISAR-STEREO (*Strut Thickness Effect On Restenosis Outcome*)⁶⁵, os pacientes tratados com os *stents Multi-Link RX Duet™*, com hastes de 140 µm, foram comparados aos tratados com os *Multi-Link®*, com hastes de 50 µm. A reestenose foi reduzida de 25,8% para 15,0% (p=0,003), a revascularização do vaso-alvo de 13,8% para 8,6% (p=0,03) e a perda tardia de 1,17±0,78 mm para 0,94±0,74 (p=0,001). Estes resultados têm influenciado companhias a investir em novos modelos de próteses com hastes mais finas, como, por exemplo, os *stents* compostos da liga metálica cobalto-cromo, que estão sendo avaliados no momento em estudos clínicos⁶⁶.

1.6 A reestenose no paciente diabético

O diabetes melito é uma afecção consistentemente associada à reestenose coronária, em dezenas de estudos, desde o advento da intervenção coronária percutânea. As séries iniciais mostraram que os diabéticos tratados com o balão evoluíam com pelo menos o dobro de recorrências no primeiro ano de evolução pós-procedimento, comparados aos não diabéticos. A incidência da reestenose variava entre 35 a 75% e a necessidade de nova revascularização entre 21 a 37,5%⁶⁷⁻⁷².

Posteriormente, os benefícios que os *stents* trouxeram aos pacientes em geral, também foram observados no subgrupo dos diabéticos. VAN BELLE et al.⁷² relataram em uma série de pacientes redução de reestenose nos diabéticos tratados com *stent* comparados aos tratados com o balão (25% versus 63%, $p < 0,01$). Nos diabéticos dos estudos *STRESS (The Stent Restenosis Study)* I e II, os *stents* não só melhoraram o sucesso do procedimento (100% versus 82%; $p < 0,01$), como também reduziram a reestenose angiográfica (24% versus 60%; $p < 0,01$) e a revascularização do vaso-alvo (13% versus 31%; $p=0,03$) comparados ao balão⁷³.

Apesar das vantagens obtidas com o *stent*, os diabéticos ainda evoluem com maior incidência de reestenose e de revascularização do vaso-alvo quando comparados aos não-diabéticos⁷⁴⁻⁷⁶. CARROZZA et al.⁷⁷ foram os primeiros autores a relatar maior reestenose em diabéticos tratados com *stent* comparados aos não-diabéticos e atribuíram estes achados à maior hiperplasia intimal dos diabéticos, considerando a perda tardia pela angiografia coronária quantitativa. Contudo, em trabalho subsequente, VAN BELLE et al.⁷² questionaram tais resultados, ao mostrarem taxa de reestenose de 25% nos diabéticos e de 27% nos não-diabéticos.

Porém, análises de séries consecutivas seguiram-se posteriormente e confirmaram a maior reestenose nos diabéticos, com incidências variando entre 32,8 a 37,5%, mas podendo chegar até 40,5% nos diabéticos tratados com insulina^{75, 76}.

1.6.1 O mecanismo da reestenose nos diabéticos

A causa da maior reestenose nos diabéticos também foi elucidada pelo ultrassom intracoronário. Nos pacientes tratados com o balão, o remodelamento negativo foi similar entre os diabéticos e não-diabéticos. Os diabéticos, entretanto, mostraram maior hiperplasia intimal superposta ao remodelamento negativo. Já nos tratados com *stent*, a hiperplasia intimal exagerada foi o único mecanismo responsável pela maior reestenose nos diabéticos, comparados aos não-diabéticos. Nos diabéticos desse estudo, a área de hiperplasia intimal foi quase três vezes maior que a dos não-diabéticos (5.0 ± 2.8 versus 1.8 ± 2.0 mm², $p=0,007$)⁷⁸.

1.6.2 Fisiopatologia da reestenose coronária nos diabéticos

As alterações metabólicas que ocorrem como resultado da hiperglicemia ou da hiperinsulinemia podem acelerar muitos dos processos fisiopatológicos que levam à reestenose. Os diabéticos têm capacidade de re-endozelização diminuída, maior propensão à trombose e deficiência em produzir vasodilatadores, anti-agregantes e inibidores do crescimento das células musculares lisas pelo endotélio. Sabe-se que a hiperplasia intimal é maior em áreas nas quais a regeneração endotelial ocorreu por último³¹.

O déficit do fator de relaxamento derivado do endotélio é anormalidade endotelial freqüente e tem repercussão mais ampla que nos não-diabéticos, com maior propensão ao vasoespasmto, e facilitação da agregação plaquetária e da proliferação de células musculares lisas⁷⁹.

Entre outras alterações presentes nos diabéticos, destacam-se ainda: a diminuição da prostaciclina, um vasodilatador que inibe a adesão e a agregação das plaquetas, e o aumento da produção de endotelina-1, potente vasoconstritor e mitógeno das células musculares lisas⁷⁹.

Além disso, os diabéticos têm plaquetas mais sensíveis aos agonistas liberados no sítio do dano vascular, um sistema fibrinolítico menos eficiente e níveis elevados dos fatores de coagulação³¹. A importância da formação do trombo no processo reestenótico é realçada pela observação de que a trombocitopenia grave induzida por anticorpos antiplaquetários inibe a hiperplasia intimal após o dano vascular⁸⁰. Diabéticos têm maior adesividade e agregabilidade plaquetárias em resposta aos vários agonistas, maior concentração de tromboxane A₂ no local de dano vascular, níveis mais elevados de fibrinogênio e menor atividade fibrinolítica do plasma devida à maior atividade do inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI 1)⁸¹.

Alterações na produção e ação dos fatores de crescimento também estão presentes nos diabéticos. Níveis elevados de insulina estimulam o receptor e a expressão do fator de crescimento insulina-simile do tipo 1 (IGF-1). O IGF-1 é vigoroso estimulador da proliferação celular e tem sua ação potencializada pela insulina⁸². Vários outros fatores de crescimento são afetados pela hiperglicemia, que está associada a concentrações aumentadas destas substâncias, como o fator de crescimento básico do fibroblasto e o fator de crescimento transformador- β , o mais

importante regulador da produção da matriz extracelular³¹. A expressão aumentada desse fator de crescimento pode levar ao depósito excessivo da matriz extracelular, com conseqüente aumento do volume intimal⁸³. Nos diabéticos esta matriz também tem a concentração de heparan sulfato diminuída, o que resulta na perda da inibição do crescimento e facilita a proliferação de células musculares lisas³¹.

1.6.3 Profilaxia da reestenose nos diabéticos

Como já comentado anteriormente, inúmeros agentes com comprovada eficácia experimental na redução da hiperplasia intimal foram testados em estudos clínicos para a prevenção da reestenose e falharam. Nos diabéticos, entretanto, duas classes de medicações mostraram algum benefício. A primeira representada pelos agonistas dos receptores ativados por proliferadores do peroxissoma gama (PPAR-gama), como a troglitazona⁸⁴ e a pioglitazona⁸⁵, demonstrou recentemente reduzir a proliferação intimal intra-*stent*, avaliada pelo ultra-som intracoronário, em dois estudos pequenos e randomizados controlados por placebo. A segunda, pelos inibidores da GP IIb/IIIa.

O abciximab, um desses inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, com comprovada ação na redução de eventos isquêmicos agudos após a intervenção coronária percutânea, mostrou no estudo *EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting)*^{86, 87} resultado não esperado no subgrupo dos diabéticos: a revascularização do vaso-alvo nos pacientes que receberam *stent* e abciximab foi a metade daquela dos que receberam *stent* e placebo (8,1% versus 16,6%, p=0,021). Os achados angiográficos mostraram aumento significativo do ganho luminal agudo

(0,88mm versus 0,55 mm, $p=0,011$) e diminuição do índice de perda luminal tardia (0,40 versus 0,60; $p=0,061$), sugerindo redução da reestenose nestes casos.

Em estudo prévio, o *ERASER (Evaluation of ReoPro® And Stenting to Eliminate Restenosis)*⁸⁸, nenhuma diferença na proliferação neointimal tinha sido observada pelo ultra-som intracoronário em pacientes tratados com abciximab associado aos *stents*. No entanto, no pequeno subgrupo de 19 pacientes diabéticos desse estudo, verificou-se menor percentual de obstrução do volume do vaso naqueles tratados com abciximab (27% no grupo com administração de 12 horas, 31% no grupo com administração de 24 horas e 35% no grupo placebo). O abciximab então, desde a publicação do *EPISTENT*, teve incorporado às suas propriedades, o papel de agente redutor da reestenose intra-*stent* em diabéticos, sem, no entanto, haver comprovação angiográfica concludente do fato, até aquele momento.

1.6.3.1 O abciximab

COLLER et al.⁸⁹ foram os primeiros a demonstrar que um anticorpo monoclonal murino direcionado contra a glicoproteína IIb/IIIa inibia a ligação do fibrinogênio às plaquetas, inibindo por sua vez, a agregação plaquetária. Subseqüentemente, o fragmento Fc deste anticorpo foi removido para evitar a imunogenicidade e o fragmento Fab foi ligado à imunoglobulina humana, formando um composto quimérico, o abciximab (c7E3)⁹⁰. Este composto liga-se de maneira irreversível à sub-unidade β do receptor da superfície plaquetária IIb/IIIa ativado. É potente inibidor da agregação plaquetária, que bloqueia 80-90% dos receptores

I Ib/IIIa, nas doses clínicas usuais, reduzindo a agregação plaquetária para níveis menores que 20% em relação ao padrão inicial⁹¹.

Ao contrário dos demais inibidores da GP IIb/IIIa, o abciximab tem grande afinidade pelo receptor da vitronectina ($\alpha v\beta 3$), presente em leucócitos, células endoteliais e musculares lisas e na matriz extra-celular⁹². A vitronectina é responsável pela migração e proliferação das células musculares lisas, etapa importante no processo de reparação vascular após o dano arterial⁹³. A inibição do $\alpha v\beta 3$ tem mostrado estar associada à inibição da proliferação intimal em estudos experimentais^{92, 94}.

Além do bloqueio dos receptores IIb/IIIa e $\alpha v\beta 3$, o abciximab também bloqueia a integrina Mac-1 do leucócito ($\alpha_M\beta 2$), responsável pela ligação e migração destas células através do endotélio^{92, 95}. Os leucócitos inicialmente aderem às células endoteliais via P-selectina, mas a adesão mais intensa é mediada pela ligação à $\alpha_M\beta 2$, diretamente ou pela ligação do fibrinogênio à molécula de adesão intra-celular-1 nas células endoteliais. Esta integrina também é responsável pela formação do agregado plaqueta-leucócito, por meio da ligação do fibrinogênio ao receptor IIb/IIIa da plaqueta e ao $\alpha_M\beta 2$ do leucócito²⁴. Anticorpos contra o Mac-1, para diminuir a adesão e migração dos leucócitos em estudos experimentais, resultaram em menor hiperplasia intimal após a angioplastia com o balão²⁸.

1.6.3.2 Fundamentos para a redução da reestenose nos diabéticos tratados com o abciximab

Os eventuais mecanismos que explicariam a redução da reestenose nos diabéticos tratados com *stent* e abciximab poderiam estar relacionados às três propriedades já descritas: antiplaquetária, antiinflamatória e antiproliferativa³¹. Como os diabéticos têm plaquetas maiores, com maior número de receptores IIb/IIIa, têm tendência para agregação mais rápida e mais intensa na presença de agonistas, em comparação aos não-diabéticos^{96, 97}. Especula-se se, nessa situação, a redução do trombo mural no sítio tratado com *stent* após a administração do abciximab não seria a razão maior para a diminuição da reestenose. Isto porque as células musculares lisas vasculares de diabéticos parecem ser mais sensíveis à ação estimuladora dos fatores de crescimento derivados das plaquetas³¹.

O diabetes tipo 2 também está associado a um processo inflamatório crônico, de pequena magnitude, cujo mecanismo é desconhecido⁹⁸. Postula-se que a presença de macromoléculas, denominadas produtos finais de glicação avançados, na parede vascular, possam desencadear estas respostas inflamatórias que levariam à proliferação das células musculares lisas e à produção da matriz extracelular, culminando na hiperplasia intimal exagerada⁹⁹. A ação antiinflamatória do abciximab, ao reduzir a ligação dos leucócitos às células endoteliais e plaquetas, contribuiria para a redução da reestenose.

Por último os produtos finais de glicação também podem causar alterações qualitativas e quantitativas aos constituintes da matriz extracelular como o colágeno tipo 4, a laminina e a vitronectina, levando a alterações na adesão celular,

crescimento e acúmulo da matriz³¹. A inibição do $\alpha\text{v}\beta 3$ pelo abciximab explicaria o eventual benefício desta substância nos diabéticos.

Considerando todos estes fundamentos, a presente investigação baseia-se na hipótese de que o abciximab reduz a hiperplasia intimal intra-*stent* em pacientes diabéticos submetidos à intervenção coronária percutânea com o uso dos *stents*.

1.7 Objetivos

1.7.1 Objetivo primário

O objetivo primário deste estudo foi comparar o percentual de obstrução do volume intra-*stent*, obtido na avaliação ultra-sonográfica aos seis meses de evolução, de pacientes portadores de diabetes do tipo 2 tratados com *stent* coronário e randomizados para receberem ou não o abciximab durante o procedimento.

1.7.2 Objetivos secundários

Os objetivos secundários referem-se à comparação, nestes dois grupos, das variáveis a seguir.

1.7.2.1 Angiográficas (angiografia coronária quantitativa)

- diâmetro mínimo da luz arterial pré, imediatamente após o procedimento e na fase tardia (aos seis meses de evolução);

- alterações evolutivas da luz arterial:

ganho agudo;

perda tardia;

índice de perda;

ganho líquido.

1.7.2.2 Clínicas

- incidência de eventos combinados (óbito, infarto do miocárdio ou revascularização do vaso-alvo) aos 12 meses de evolução.

2 MÉTODOS

2.1 Casuística

A casuística deste estudo constituiu-se de 96 pacientes com o diagnóstico estabelecido de diabetes melito do tipo 2 e candidatos à intervenção coronária eletiva, prospectivamente recrutados no Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, no período de fevereiro de 2001 a março de 2002. Foram considerados diabéticos os pacientes que estivessem em uso de hipoglicemiantes orais, insulina ou que apresentassem glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dl em pelo menos dois momentos distintos durante a internação. Esta investigação foi realizada de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki e aprovada pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

2.1.1 Critérios de inclusão

Os pacientes deviam preencher os seguintes critérios:

- Idade igual ou superior a 18 anos;
- se do sexo feminino e em idade fértil, ter teste negativo para gravidez;

- quadro clínico: isquemia silenciosa, angina estável (Classificação da *Canadian Cardiovascular Society* 1, 2, 3 ou 4), angina instável (classes IB, IC, IIB, IIC da classificação de Braunwald) ou infarto do miocárdio > 7 dias de evolução;
- vaso-alvo com diâmetro de referência entre 2,5 e 4,0 milímetros;
- lesão coronária primária, em vaso natural;
- lesão-alvo com estenose da luz entre 50 e 99%;
- lesão-alvo com extensão \leq 18 milímetros;
- pacientes que necessitassem intervenção coronária multiarterial e que apresentassem mais de uma lesão com os critérios exigidos para o estudo, tinham apenas uma delas escolhida aleatoriamente para a análise, antes do procedimento.

2.1.2 Critérios de exclusão

2.1.2.1 Clínicos

- Choque cardiogênico (pressão sistólica < 90 mmHg por mais de 30 minutos, não responsiva a fluidos);
- administração prévia de fibrinolítico ou abciximab nos últimos sete dias;
- uso concomitante de anticoagulantes orais;
- histórico de diátese hemorrágica ou recusa para transfusão de sangue;

- sangramento gênito-urinário ou gastro-intestinal significativos nos últimos seis meses;
- acidente vascular cerebral nos últimos dois anos ou qualquer déficit neurológico residual;
- cirurgia de grande porte nas últimas seis semanas;
- passado de contagem de leucócitos < 3.000 células/mm³, contagem plaquetária < 100.000 /mm³, disfunção hepática (TGO/TGP ≥ 2 vezes o valor normal) ou creatinina sérica $> 2,0$ mg/dL;
- doença vascular periférica que impedisse a utilização de introdutores arteriais com diâmetro 6 *French*;
- hipersensibilidade conhecida ou contra-indicação à heparina, ao abciximab, ao AAS ou à ticlopidina;
- doenças terminais associadas a expectativa de vida limitada (< 1 ano);
- participação em outro estudo;
- recusa do paciente ou do seu representante legal em assinar o termo de consentimento.

2.1.2.2 Angiográficos

- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 30\%$;
- vaso-alvo com tortuosidade excessiva, que impedisse o implante do *stent*, bem como dificultasse a realização do ultra-som intracoronário;

- lesão-alvo $\geq 50\%$ em tronco da coronária esquerda não protegido;
- lesões ostiais;
- lesão-alvo em bifurcações que envolvessem ramos secundários com diâmetro $\geq 2,5$ milímetros;
- presença de trombo na lesão-alvo;
- calcificação excessiva que implicasse na necessidade de técnicas ablativas antes do implante do *stent*.

2.2 Métodos

2.2.1 Randomização

Confirmada a elegibilidade do paciente para o estudo, este era consultado sobre o desejo de participar ou não da investigação. Após a exposição da finalidade da mesma, dos benefícios e riscos associados e o esclarecimento de dúvidas, havendo concordância, o paciente assinava o formulário de consentimento (Anexo A) antes da randomização. Eram então randomizados, por meio de envelopes selados, sendo alocados em um dos dois grupos de tratamento: *stent* com abciximab ou *stent* sem abciximab.

2.2.2 Condução do procedimento

2.2.2.1 Avaliação clínica antes da intervenção percutânea

Todos os pacientes candidatos ao estudo eram avaliados clinicamente pelo menos 24 horas antes da intervenção, quando eram registrados sua história e exame físico e obtidos exames laboratoriais, que faziam parte da rotina pré-procedimento do Serviço de Cardiologia Invasiva (ECG, RX de tórax, hemograma, coagulograma, glicemia de jejum, eletrólitos, função renal, enzimas hepáticas, CK e CK-MB).

A medicação em uso era reavaliada, com a finalidade de assegurar que a todos os casos tivesse sido administrada a associação de antiplaquetários: AAS (200 mg/dia) e ticlopidina (500 mg/dia).

2.2.2.2 Angioplastia coronária com o implante de *stent*

Após a colocação do introdutor arterial, a heparina endovenosa era administrada em bolo, na dose de 70 UI/kg e o vaso-alvo opacificado em duas projeções ortogonais, para confirmar-se a elegibilidade angiográfica e proceder-se à randomização. Os pacientes randomizados para o abciximab, recebiam dose de 0,25 mg/kg em bolo, seguida por dose endovenosa de 0,125 µg/kg-min (até o máximo de 10 µg/min), por 12 horas. Os demais pacientes, recebiam dose adicional de heparina de 30 U/kg.

A angioplastia coronária era realizada no vaso-alvo, utilizando-se cateteres com calibre 6 ou 7 *French* e instrumentais com diâmetro igual ao da artéria a ser tratada

(ou seja, razão 1:1). A pré-dilatação era facultada ao operador. Seguiu-se a liberação da prótese de acordo com a técnica padrão, complementada sempre com a pós-dilatação com alta pressão (> 12 atm). O procedimento era encerrado, quando atingidos os critérios de sucesso do procedimento (ver seção 2.2.6). As lesões deviam ser tratadas com um único *stent*, a não ser quando surgissem dissecções nas bordas do *stent* implantado.

Os pacientes recebiam nitroglicerina endovenosa imediatamente antes das filmagens inicial e ao final do procedimento, para permitir vasodilatação máxima.

Nos pacientes tratados com abciximab, o introdutor arterial era retirado quando o TCA fosse menor que 170 segundos. O paciente era mantido em repouso absoluto até o término da administração do medicamento, sendo permitida a deambulação seis horas após. Aqueles que não recebiam o abciximab, tinham seu introdutor retirado com o TCA menor que 200 segundos, podendo deambular três a seis horas após.

Chegando à unidade de internação, os pacientes eram submetidos ao ECG e a uma dosagem de CK e CK-MB, 8-12 horas após o procedimento. Estes exames eram repetidos na manhã seguinte (18-24h) e comparados com os pré-procedimento. Os pacientes que não apresentassem queixas, aumento enzimico e alterações do ECG significantes, estavam aptos para receber alta hospitalar. Naquele momento eram orientados a manter a ticlopidina por quatro semanas e o AAS indefinidamente.

2.2.2.3 Acompanhamento após a alta hospitalar

As visitas ambulatoriais após a alta eram programadas para 15 e 30 dias, 6 e 12 meses. Após a avaliação clínica dos seis meses de evolução, era agendada angiografia coronária associada à avaliação ultra-sonográfica. Se o paciente necessitasse de revascularização do vaso-alvo antes do sexto mês, a angiografia e o ultra-som intracoronário eram então antecipados e estes resultados eram contabilizados como resultados tardios.

2.2.3 Características dos *stents* empregados no estudo

As próteses utilizadas foram os *stents ACS Multi-Link™*, de troca rápida, modelos *Tristar™*, *Tetra™* ou *Penta™*. Estes *stents* são cortados a laser a partir de tubos de aço inoxidável 316L e montados sobre balão expansível (Figura 5).

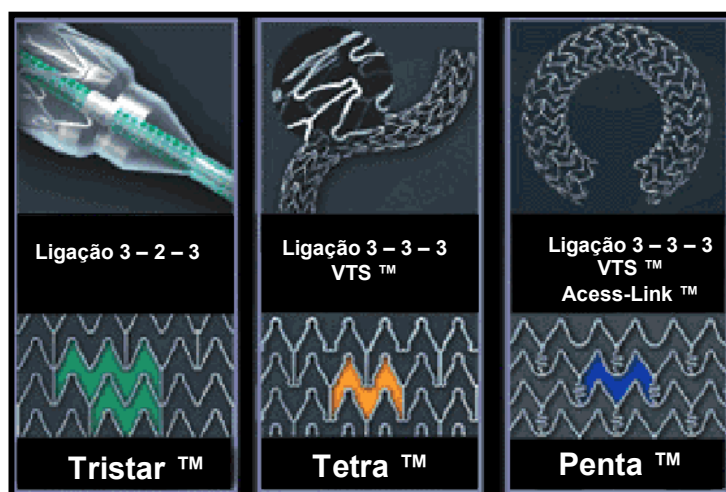


Figura 5 - Principais características dos três modelos do *stent ACS Multi-Link™*: em (A), *Tristar™* com ligações 3-2-3 entre os anéis conjugados; (B) *Tetra™*, com ligações 3-3-3; (C) *Penta™*, com a alteração do desenho das conexões entre os anéis (*Access-Link™*) (Adaptado de *Coronary Stents Systems*. [citado em mar 2004]. Disponível em: <http://www.guidant.com>).

O *stent Multi-Link RX Tristar™*, lançado em 1999, foi o sucessor dos modelos *Multi-Link®* e *Multi-Link RX Duet™*, tendo seu desenho em forma de anéis conjugados com ligações alternadas 3-2-3 e hastes de 0,14 milímetros. Trouxe uma inovação em relação aos anteriores, denominada *S.T.E.P.®* (*Short Transitional Edge Protection*), que consistiu na redução da extensão do balão (apenas 0,6 milímetros maior que o *stent*), diminuindo assim o risco de dissecação nas bordas. O *Multi-Link RX Tetra™*, lançado no ano 2000, apresenta o mesmo desenho padrão de anéis conjugados *Multi-Link®*, mas com tecnologia chamada *VTS®* (*Variable Thickness Strut*), que consiste em diferentes espessuras do metal em diferentes pontos do *stent*, para aumentar a sua flexibilidade. As regiões com espessura das hastes de 0,09 milímetros fornecem flexibilidade, enquanto as regiões com 0,12 milímetros fornecem força radial e radiopacidade. O *Multi-Link RX Penta™*, lançado em 2001, manteve as características do *Multi-Link RX Tetra™*, acrescentando a elas mudança no desenho das conexões entre os anéis, denominada *Access-Link™*, que aumentou ainda mais a flexibilidade do *stent* não expandido, para vencer tortuosidades mais acentuadas dos vasos a serem tratados.

A Tabela 2 mostra as principais características dos três modelos empregados neste estudo.

TABELA 2 - ESPECIFICAÇÕES TÉCNICAS DOS TRÊS MODELOS DO STENT ACS MULTI-LINK™ UTILIZADOS NESTE ESTUDO*

Especificações	Tristar™	Tetra™	Penta™
Desenho	Anéis conjugados com ligações 3-2-3	Anéis conjugados com ligações 3-3-3	Anéis conjugados com ligações 3-3-3
Composição	Aço inoxidável	Aço inoxidável	Aço inoxidável
Área coberta (%)	16-17	14-21	16-17
Hastes (mm)	0,14	0,09 e 0,12	0,09 e 0,12
Força radial (psi)	35 (alta)	35 (alta)	35 (alta)
Flexibilidade	Alta	Alta	Alta
Diâmetros (mm)	3,0;3,5	2,5;3,0;3,5;4,0	3,0;3,5
Comprimentos (mm)	8,13,18,23	8,13,18,23,28	18,23,28
Lançamento	1999	2000	2001

* Adaptado de Coronary Stents Systems. [citado em mar. 2004]. Disponível em: <http://www.guidant.com>.

2.2.4 Análise angiográfica quantitativa

Dois angiogramas coronários, obtidos durante a intervenção e na avaliação dos seis meses, eram analisados e comparados em cada paciente. Os pacientes recebiam nitroglicerina intracoronária antes das angiografias inicial e final para alcançar vasodilatação máxima. Todos os angiogramas obedeciam às regras já estabelecidas no Serviço para a análise posterior em sistemas *off-line*, ou seja, cateter filmado sem contraste, uso de diafragmas de filmagem idênticos e ausência de movimentação da

mesa de exames. Os angiogramas eram arquivados em *cd-rom*, com a velocidade mínima de 25 quadros por segundo. A análise angiográfica quantitativa era realizada utilizando-se os quadros na fase final da diástole, sendo escolhido aquele no qual a lesão exibisse maior gravidade, antes e após o implante do *stent*. Na angiografia tardia eram analisadas as mesmas projeções. Estes quadros eram opticamente ampliados e digitalizados utilizando-se um conversor de cinevídeo. A mensuração era iniciada com a calibração do equipamento, utilizando-se como referência o cateter-guia sem contraste em seu interior. O sistema realizava então a detecção automática das bordas da artéria, baseando-se na variação da intensidade do brilho da luz no interior do vaso.

Eram avaliados os seguintes dados quantitativos, obtidos diretamente, ou derivados das medidas diretas, por meio da aplicação de fórmulas matemáticas:

- **Diâmetro de referência (DR):** medida da distância em milímetros entre os dois contornos do vaso, na porção considerada angiograficamente normal. Era considerado para a análise o DR interpolado, calculado a partir da média aritmética dos diâmetros de referência proximal e distal, obtidos usualmente a 10 milímetros das bordas da lesão.
- **Diâmetro mínimo da luz (DML):** medida da distância entre as duas bordas luminais, quantificado no ponto de maior estreitamento da luz vascular, expresso também em milímetros.
- **Porcentual de estenose do vaso (%E):** o porcentual de lesão era calculado automaticamente segundo a fórmula:

$$\%E = (DR - DML \div DR) \times 100$$

A relação entre os DML obtidos antes (pré), imediatamente após o procedimento (pós) e na angiografia de controle tardio (tardio), fornecia dados importantes na avaliação da reestenose angiográfica, a saber: o ganho agudo (GA), a perda tardia (PT), o ganho líquido (GL) e o índice de perda (IP). O GA é definido como a ampliação da luz do vaso obtida logo após o término do procedimento, calculado como demonstrado a seguir:

$$GA = \text{DML pós} - \text{DML pré}$$

A PT reflete a redução da luz do vaso no local tratado, documentada na angiografia de controle tardia, e calculada da seguinte maneira:

$$PT = \text{DML pós} - \text{DML tardio}$$

O GL reflete o benefício da intervenção, documentando a luz arterial final após o período de consolidação do procedimento. Era calculado como se segue:

$$GL = GA - PT$$

Por fim, o índice de perda luminal é a razão entre PT e GA, que reflete:

$$IPT = PT \div GA$$

2.2.5 Realização do ultra-som intracoronário

Para a realização do ultra-som intracoronário posicionava-se um guia metálico dirigível de 0,014 polegadas, a jusante do segmento tratado e o cateter de ultra-som era avançado sobre este guia.

O equipamento utilizado para obter as imagens intracoronárias foi o *Clear View™* (CVIS, Boston Scientific Corporation), que consta basicamente de um monitor, um teclado de comando, uma impressora e um vídeo de alta resolução. A este equipamento era conectado o cateter de ultra-som, que era, então, posicionado no interior dos vasos a serem estudados. Os cateteres de ultra-som utilizados eram os de 30 ou 40 MHz, com diâmetro externo de 3,2 *French* compatível com o uso do cateter-guia 6 *French*. Este cateter apresenta um transdutor na sua extremidade, constituído por um cristal piezoelétrico, que gira a velocidade de 700 a 1.800 rotações por minuto, gerando imagem de 360 graus ao longo do eixo longitudinal.

Utilizando-se um sistema de tração automática do cateter de ultra-som, a uma velocidade de 0,5mm/s, as imagens foram gravadas em fitas de vídeo de alta resolução (S-VHS) para posterior análise *off-line*. A aquisição das imagens é ininterrupta, iniciada pelo menos nos 10 milímetros distais à lesão-alvo e progredindo até a junção aorto-ostial.

2.2.6 Análise ultra-sonográfica *off-line*

As imagens do ultra-som gravadas nas fitas de vídeo S-VHS eram analisadas por meio do programa de computação *echoPlaque™ 2* (Indec Systems Inc., Estados

Unidos). Utilizando-se a planimetria computadorizada, o *stent* e os segmentos de referência eram medidos a cada milímetro (Figura 6).

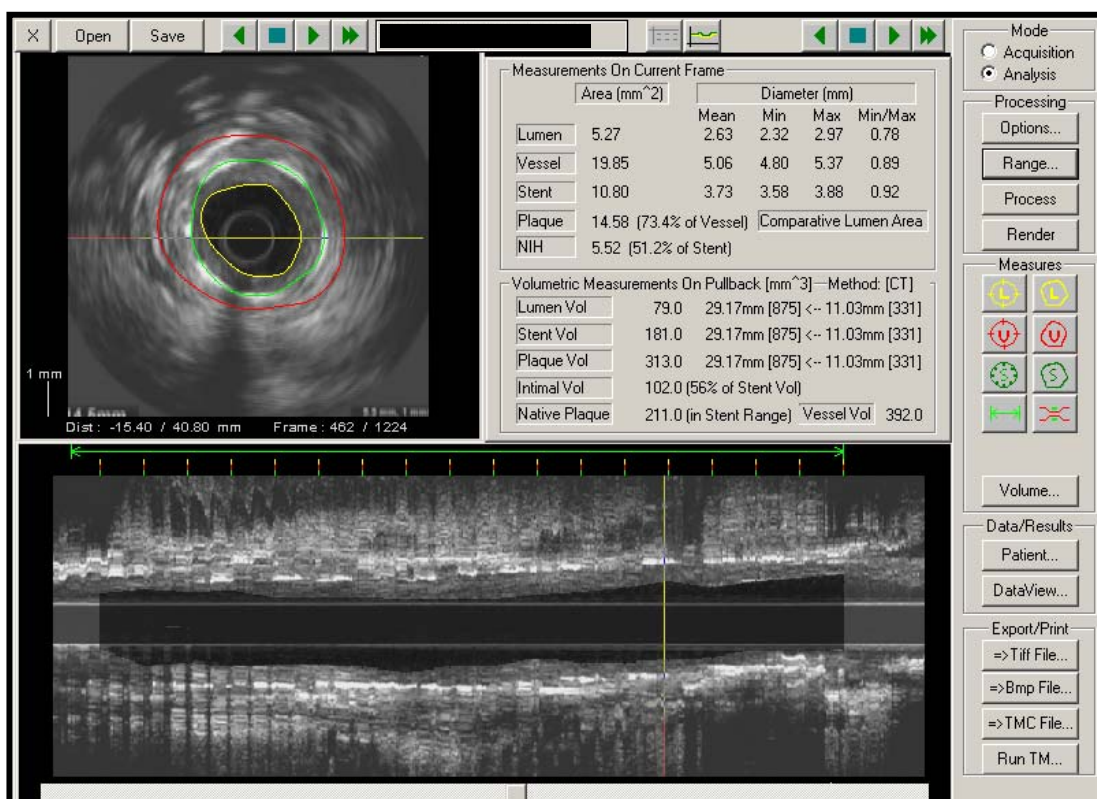


Figura 6 - Imagem fornecida pelo *echoPlaque™ 2* mostrando a tomografia do segmento da artéria coronária, onde foram traçados manualmente os contornos da luz (amarelo), do *stent* (verde) e da membrana elástica externa (vermelho). Os volumes da luz, do *stent*, da placa e da íntima são obtidos automaticamente, após o processamento das áreas traçadas a cada milímetro ao longo do *stent*. Estes valores podem ser observados na porção superior direita da tela

Nos segmentos de referência, que compreendiam uma extensão de cinco milímetros adjacentes às margens distal e proximal do *stent*, eram obtidas:

- **Área do vaso ou da membrana elástica externa (MEE):** área obtida automaticamente, a partir do delineamento da transição entre as camadas média e adventícia.

- **Área do lúmen arterial:** área obtida automaticamente a partir do delineamento entre o sangue e a camada íntima do vaso.
- **Área da placa + média (P+M):** calculada pela diferença entre as áreas da MEE e do lúmen arterial.

Dentro do *stent* eram adquiridas:

- **Área do *stent*:** área obtida automaticamente, a partir do delineamento das hastes metálicas do *stent*.
- **Área do lúmen arterial:** área obtida automaticamente a partir do delineamento entre o sangue e a camada íntima do vaso.
- **Área da íntima:** calculada pela diferença entre as áreas do *stent* e do lúmen arterial.

Os volumes do *stent*, do lúmen arterial e da íntima eram calculados utilizando-se a fórmula de Simpson (Figura 7).

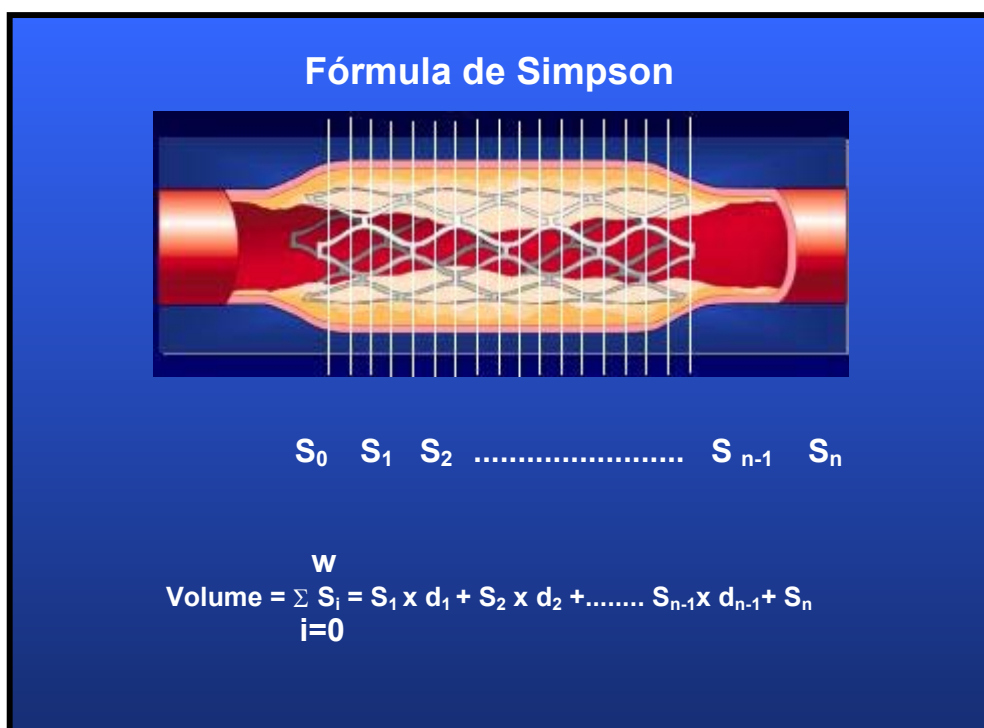


Figura 7 - Representação gráfica da fórmula de Simpson na qual o volume é obtido pela soma das “n” áreas de secção transversal multiplicadas pela distância entre elas (S: área de secção transversal do vaso, *stent* ou da luz; d: distância entre secções transversais vizinhas; n: número de cortes de secção transversal) (Adaptado de Fitzgerald, P.J. *Intravascular Ultrasound*. [citado em mar 2004]. Disponível em: <http://www.tctmd.com>).

O porcentual de obstrução do volume do *stent*, objetivo primário deste estudo, era calculado como a razão entre o volume da íntima e o volume do *stent* multiplicado por 100.

$$\% \text{ obstrução do volume} = \frac{\text{volume da íntima} \times 100}{\text{volume do stent}}$$

2.2.7 Definições

Sucesso clínico

Definido como o implante com sucesso do *stent* na lesão-alvo, com a obtenção de estenose residual menor que 30% (análise visual) e fluxo TIMI 3, na ausência de óbito, IAM ou cirurgia de revascularização miocárdica nas primeiras 24 horas.

Trombose do *stent*

Qualquer evento agudo isquêmico ou subagudo, nos primeiros 30 dias pós-implante, acompanhado da verificação angiográfica da oclusão trombótica da prótese.

Reestenose angiográfica

Demonstração angiográfica de lesão maior ou igual a 50%, no local previamente tratado, na angiografia de controle tardio.

Eventos clínicos maiores

Definidos como óbito, infarto do miocárdio não-fatal e revascularização do vaso-alvo por intervenção percutânea ou cirúrgica, durante o acompanhamento clínico no primeiro ano de evolução.

Óbito

Todos os óbitos foram considerados de origem cardíaca para a finalidade desta investigação, a menos que etiologia não-cardíaca fosse estabelecida na necropsia.

Infarto do miocárdio

Era diagnosticado na presença de aumento da creatino-quinase (CK) ou de sua isoenzima MB ≥ 3 vezes o limite superior da normalidade durante a admissão hospitalar inicial e ≥ 2 vezes este limite após a alta, ou ainda o aparecimento de novas ondas Q em pelo menos 2 derivações contíguas do ECG.

Revascularização do vaso-alvo

Realização de novo procedimento de revascularização, percutâneo ou cirúrgico, no vaso-alvo, para o tratamento de reestenose associada à presença de sintomas ou a provas detectoras de isquemia miocárdica positivas.

2.2.8 Análise estatística

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado assumindo-se que os diabéticos do grupo controle teriam porcentual de obstrução do volume do *stent* de 49% (DP 14%), de acordo com dados publicados previamente⁸⁴. O estudo foi delineado para detectar uma redução de 20% do porcentual de obstrução do volume do *stent* pelo abciximab, comparado ao grupo controle, com um nível α de 0,05 e poder de 90%, teste de hipótese bicaudal. Assim seriam necessários 43 pacientes em cada grupo; assumindo que 90% dos pacientes retornariam para serem submetidos à avaliação ultra-sonográfica tardia, o tamanho final da amostra foi estimado em pelo menos 95 casos. Todos os dados foram analisados pelo princípio da “intenção de tratar”. As variáveis categóricas foram expressas como frequências absolutas e percentuais e comparadas com o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando

apropriado. As variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio-padrão e foram analisadas pelo teste *t* de Student para amostras independentes. As curvas de sobrevivência livre de eventos foram construídas pelo método de Kaplan Meier e comparadas pelo teste do log-rank. A análise estatística foi realizada com o programa estatístico *SPSS 11.0 (SPSS Inc)*. Os valores de $p \leq 0,05$ foram considerados significantes.

3 RESULTADOS

Os noventa e seis pacientes diabéticos submetidos ao implante do *stent* coronário, entre fevereiro de 2001 e março de 2002, foram sorteados para serem tratados com (grupo 1 - 47 pacientes) ou sem o abciximab (grupo 2 – 49 pacientes).

3.1 Perfil clínico

O perfil clínico desses pacientes encontra-se descrito na Tabela 3. Não foram verificadas diferenças entre os grupos quanto às variáveis analisadas, à exceção de maior prevalência de infartos do miocárdio prévios nos tratados com o abciximab (67,4% *versus* 32,7%, $p=0,001$). Destaca-se que aproximadamente metade da população era do sexo feminino e apresentou, de maneira geral, elevada incidência de fatores de risco para aterosclerose. Cerca de 25% dos casos foram admitidos com angina instável.

TABELA 3 - DADOS CLÍNICOS DOS 96 PACIENTES DIABÉTICOS RANDOMIZADOS [GRUPO 1 (STENT E ABCIXIMAB) E GRUPO 2 (STENT SEM ABCIXIMAB)]

VARIÁVEIS	GRUPO 1 (N=47)	GRUPO 2 (N=49)	p
Idade em anos	58,9 (DP 9,8)	60,6 (DP 8,5)	0,375
Sexo masculino	25 (53,2%)	22 (44,9%)	0,416
Fatores de risco			
Hipertensão arterial	35 (74,5%)	37 (75,5%)	0,906
Hipercolesterolemia	29 (65,9%)	34 (72,3%)	0,507
Tabagismo atual/prévio	30 (63,8%)	26 (53,1%)	0,285
História familiar	18 (43,9%)	17 (38,6%)	0,622
Eventos prévios			
Infarto do miocárdio	31 (67,4%)	15 (32,7%)	0,001
Intervenção coronária percutânea	6 (12,8%)	12 (24,5%)	0,141
Cirurgia de revascularização	4 (8,5%)	6 (12,2%)	0,741
Apresentação clínica			0,109
Assintomático	29 (61,7%)	18 (36,7%)	
Infarto do miocárdio (<1 mês)	11	7	
Isquemia silenciosa	18	11	
Angina estável	10 (21,3%)	16 (32,6%)	
Angina instável	8 (17,0%)	15 (30,6%)	

DP=desvio padrão

O tempo decorrido desde o diagnóstico do diabetes melito até a admissão no estudo não mostrou diferença entre os grupos [7,3 anos (DP 5,9 anos) *versus* 7,7 anos (DP 6,9 anos), $p=0,710$] e a grande maioria dos pacientes encontrava-se em uso exclusivo de hipoglicemiantes orais para o controle da glicemia, no momento da realização do procedimento (78,7% *versus* 77,6%, $p=0,726$). Não foram observadas diferenças quanto ao índice de massa corpórea [28 kg/m^2 (DP 4 kg/m^2) *versus* 28 kg/m^2 (DP 3 kg/m^2), $p=0,574$] ou à glicemia de jejum [157 mg/dL (DP 60 mg/dL) *versus* 181 mg/dL (DP 79 mg/dL), $p=0,112$], obtidos antes da intervenção.

3.2 Aspectos angiográficos

Na Tabela 4 estão discriminados dados angiográficos qualitativos, que também não se mostraram diferentes do ponto de vista estatístico entre os grupos. A grande maioria dos pacientes apresentava estenose coronária significativa em uma ou duas artérias e função ventricular preservada. A lesão tratada não mostrou localização preferencial na rede coronária e exibiu morfologia complexa em pouco mais de um terço dos pacientes.

TABELA 4 - CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS DOS 96 PACIENTES DIABÉTICOS RANDOMIZADOS PARA *STENT* E ABCIXIMAB (GRUPO 1) E *STENT* SEM A UTILIZAÇÃO DO ABCIXIMAB (GRUPO 2)

VARIÁVEIS	GRUPO 1 (N=47)	GRUPO 2 (N=49)	p
Número de vasos acometidos			0,886
Um	20 (51,3%)	19 (46,3%)	
Dois	16 (41,0%)	19 (46,3%)	
Três	3 (7,7%)	3 (7,3%)	
Artéria tratada			0,471
Descendente anterior	21 (44,7%)	17 (34,7%)	
Coronária direita	13 (27,7%)	19 (38,8%)	
Circunflexa	13 (27,7%)	13 (26,5%)	
Tipo da lesão*			0,710
A / B1	28 (59,6%)	31 (63,3%)	
B2 / C	19 (40,4%)	18 (36,7%)	
Fração de ejeção, em %	59,7 (DP 13,2)	60,7 (DP 10,4)	0,707

DP=desvio padrão

*Segundo a classificação da *American Heart Association e American College of Cardiology*

3.3 Características técnicas do procedimento

Todas as intervenções foram realizadas pela via femoral, utilizando-se cateteres-guia 6 ou 7 *French*. As lesões foram pré-dilatadas em pouco mais de um terço dos pacientes, antes do implante dos *stents*. A grande maioria foi tratada com *stents Multi-Link RX Tetra™*, com diâmetros 3,0 ou 3,5 mm e extensões 13 ou 18 mm (Tabela 5). As médias das pressões máximas de insuflação não foram estatisticamente diferentes entre os grupos.

Houve necessidade de implante de um *stent* adicional em três pacientes do grupo 2 (dois *stents Multi-Link RX Tetra™* 2,5 x 13 mm e 3,5 x 8 mm e um *stent Multi-Link RX Penta™* 3,0 x 18 mm), por dissecções residuais nas bordas. Desta forma, nos grupos 1 e 2, implantaram-se com sucesso 47 e 52 *stents*, respectivamente.

Todos os pacientes alocados para o tratamento com abciximab receberam a dose planejada do fármaco, com exceção de um caso, que teve a administração interrompida depois de seis horas, devido a sangramento digestivo. Nenhum paciente do grupo controle necessitou utilizar o abciximab.

TABELA 5 - CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DOS PROCEDIMENTOS

VARIÁVEIS	GRUPO 1 (47 pacientes/ 47 stents)	GRUPO 2 (49 pacientes/ 52 stents)	p
Pré-dilatação com o balão	19 (40,4%)	18 (37,5%)	0,770
Número de <i>stents</i> por vaso-alvo	1	1,06 (DP 0,24)	-
Tipos de <i>stents</i> coronários utilizados			0,532
<i>Multi-Link RX Tristar</i> TM	5	3	
<i>Multi-Link RX Tetra</i> TM	39	43	
<i>Multi-Link RX Penta</i> TM	3	6	
Diâmetro dos <i>stents</i> empregados			0,978
2,5 mm	2	2	
3,0 mm	26	30	
3,5 mm	17	17	
4,0 mm	2	3	
Comprimento dos <i>stents</i> empregados			0,782
8 mm	2	3	
13 mm	10	13	
18 mm	28	28	
23 mm	7	6	
28 mm	0	2	
Pressão máx. de insuflação, em atm	14,9 (DP 1,7)	15,4 (DP 2,6)	0,352

DP=desvio padrão

3.4 Evolução clínica inicial e tardia

O acompanhamento clínico até o final do primeiro ano foi obtido em 100% dos pacientes (Tabela 6). Não foram observados casos de trombose do *stent* ou qualquer evento maior, qual seja óbito, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio ou necessidade de revascularização do vaso-alvo, nos primeiros 30 dias em ambos os grupos. Os valores da CK e CK-MB pré e pós-procedimento estão expostos no Anexo B. Dois pacientes do grupo 1 apresentaram complicações hemorrágicas: um caso com hemorragia digestiva, previamente mencionado, não necessitou transfusão sangüínea e outro, que desenvolveu pseudoaneurisma da artéria femoral direita, foi levado à correção cirúrgica.

Durante o seguimento clínico tardio ocorreram quatro óbitos no grupo 1: o primeiro ocorreu subitamente 62 dias depois do procedimento e os outros no 9^o, 10^o e 11^o meses após o implante do *stent*. Estes três óbitos tardios aconteceram em pacientes cujas lesões-alvo mostravam bom resultado na avaliação angiográfica aos seis meses. No grupo 2 verificou-se um óbito, que também ocorreu subitamente, 104 dias após o implante do *stent* (Tabela 7).

Dois pacientes do grupo 2 evoluíram tardiamente com infartos do miocárdio não-fatais: um relacionado à recorrência da estenose na lesão-alvo, pós-braquiterapia, e outro, devido à oclusão de outro vaso tratado previamente.

Nova revascularização da lesão-alvo foi necessária em cinco casos do grupo 1 e em oito pacientes do grupo 2 (10,6% *versus* 16,3%, $p=0,416$), todas realizadas por via percutânea.

TABELA 6 - EVOLUÇÃO DURANTE O ACOMPANHAMENTO CLÍNICO ATÉ UM ANO APÓS IMPLANTE DE STENT

EVENTOS	GRUPO 1 (N=47)	GRUPO 2 (N=49)	P
Cardíacos			
Óbito	4 (8,5%)	1 (2,0%)	0,199
Infarto do miocárdio não-fatal	0	2 (4,2%)	0,496
Revascularização da lesão-alvo	5 (10,6%)	8 (16,3%)	0,416
Óbito/infarto/revascularização da lesão-alvo	9 (19,1%)	10 (20,4%)	0,877
Não-cardíacos			
Acidente vascular cerebral	2 (4,3%)	1 (2,0%)	0,613
Cirurgia vascular no local de punção	1 (2,1%)	0	0,490

TABELA 7 - CARACTERIZAÇÃO DOS ÓBITOS NA POPULAÇÃO ESTUDADA

PACIENTES	CAUSA DO ÓBITO	REVASCULARIZAÇÃO PERCUTÂNEA	FE (%)	DS (%) (6 meses)
JOS, 54 anos (grupo 1)	Morte súbita (2 ^o mês)	Stent CD (doença distal no Dp)	40	-
OPA, 49 anos (grupo 2)	Morte súbita (3 ^o mês)	Stent DA (CD ocluída)	45	-
JS, 62 anos (grupo 1)	IAM (9 ^o mês)	Stent DA e CX (doença distal difusa)	58	47 e 19
EAF, 43 anos (grupo 1)	IAM (10 ^o mês)	Stent DA (CX distal com lesão 50%)	57	37
LNM, 78 anos (grupo 1)	ICC (11 ^o mês)	Stent Ao-DA e CX (CD ocluída)	48	10 e 12

FE=fração de ejeção do ventrículo esquerdo, DS=diâmetro da estenose do vaso tratado, CD=artéria coronária direita, Dp=ramo descendente posterior da CD, DA=artéria descendente anterior, CX=artéria circunflexa, Ao-DA=ponte de safena para a descendente anterior, IAM=infarto do miocárdio, ICC=insuficiência cardíaca congestiva

O manejo dos pacientes durante o acompanhamento clínico tardio, em relação à utilização de fármacos que favorecem a profilaxia secundária de novos eventos cardiovasculares, assim como a abordagem terapêutica do diabetes, estão expostos na Tabela 8.

TABELA 8 – MANEJO TERAPÊUTICO DURANTE A EVOLUÇÃO CLÍNICA DE UM ANO DOS PACIENTES DO ESTUDO

TRATAMENTO	INÍCIO DO ESTUDO			FINAL DO ESTUDO		
	GRUPO 1 (N=47)	GRUPO 2 (N=49)	p	GRUPO 1 (N=43)	GRUPO 2 (N=46)	p
Betabloqueadores	43 (91%)	44 (92%)	0,975	40 (93%)	41 (89%)	0,521
IECA	42 (89%)	38 (78%)	0,121	38 (88%)	35 (76%)	0,131
Estatinas	25 (53%)	28 (58%)	0,614	34 (79%)	34 (76%)	0,694
Aspirina	46 (98%)	49 (100%)	0,305	43 (100%)	46 (100%)	-
Anti-diabético						
Dieta	1 (2%)	4 (8%)	0,183	2 (5%)	0	0,139
Metformina*	37 (79%)	39 (80%)	0,917	35 (81%)	37 (80%)	0,908
Sulfoniluréias*	16 (34%)	19 (39%)	0,630	19 (44%)	15 (33%)	0,261
Insulina*	8 (17%)	9 (18%)	0,261	8 (19%)	8 (17%)	0,882

IECA = Inibidores da enzima conversora da angiotensina

* uso exclusivo ou associado a outros hipoglicemiantes

A Figura 8 exibe as curvas de sobrevivência livre de eventos maiores (óbito, infarto do miocárdio ou necessidade de nova revascularização da lesão-alvo), que mostraram não haver diferença entre os pacientes tratados ou não com o abciximab (80,9% versus 79,6%, $p=0,767$).

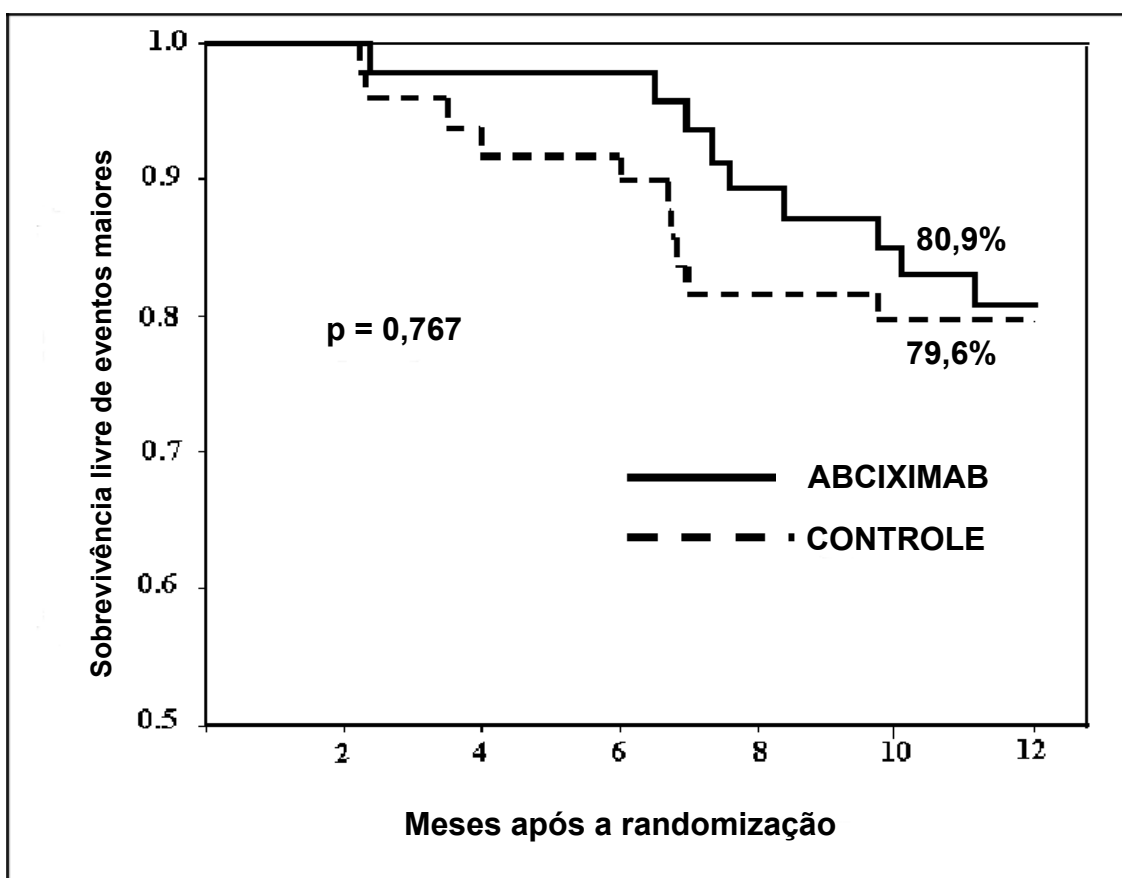


FIGURA 8 - Curvas de sobrevivência livre de óbito, infarto ou revascularização lesão-alvo referentes aos pacientes dos grupos 1 e 2

3.5 Análise da angiografia coronária quantitativa

Os dados angiográficos na avaliação aos seis meses de evolução foram obtidos em 93 dos 96 pacientes incluídos (96,9%), sendo 45 do grupo 1 e 48 do grupo 2.

Os resultados da angiografia coronária quantitativa estão expostos na Tabela 9 e no Anexo C. As médias dos diâmetros de referência do vaso-alvo [2,99 mm (DP 0,49 mm) *versus* 2,89mm (DP 0,47 mm), $p=0,283$] e das extensões das lesões tratadas [11,5 mm (DP 4,7 mm) *versus* 11,0 mm (DP 3,5 mm), $p=0,537$] foram similares nos dois grupos. As médias dos diâmetros mínimos da luz aumentaram de 0,96 mm e 0,85 mm para 2,77 mm e 2,73 mm, respectivamente, logo após o implante do *stent*, mas aos seis meses decresceram para 1,74 e 1,66 mm ($p=0,521$). A Figura 9 exibe as curvas de frequência acumulada dos diâmetros mínimos da luz nestes três momentos. As variáveis que avaliam as mudanças na luz arterial, não mostraram diferenças entre os pacientes tratados ou não com o abciximab.

A reestenose angiográfica binária também não diferiu estatisticamente entre os grupos (17,8% *versus* 22,9%, $p=0,539$). Nenhum episódio de reestenose oclusiva foi detectado.

TABELA 9 - DADOS DA ANGIOGRAFIA QUANTITATIVA PRÉ E PÓS-PROCEDIMENTO E AOS SEIS MESES DE EVOLUÇÃO

VARIÁVEIS	GRUPO 1	GRUPO 2	p
Angiografia tardia, em meses	6,67 (DP 0,50)	6,51 (DP 1,05)	0,346
Diâmetro de referência, em mm	2,99 (DP 0,49)	2,89 (DP 0,47)	0,283
Diâmetro mínimo da luz, em mm			
Pré-procedimento	0,96 (DP 0,46)	0,85 (DP 0,35)	0,187
Pós-procedimento	2,77 (DP 0,40)	2,73 (DP 0,42)	0,574
Tardio	1,74 (DP 0,69)	1,66 (DP 0,63)	0,521
Porcentual de estenose, em %			
Pré-procedimento	64 (DP 15)	66 (DP 12)	0,408
Pós-procedimento	10 (DP 6)	10 (DP 5)	0,895
Tardio	32 (DP 18)	35 (DP 19)	0,388
Extensão da lesão, em mm	11,5 (DP 4,7)	11,0 (DP 3,5)	0,537
Relação balão/artéria	1,11 (DP 0,13)	1,16 (DP 0,13)	0,080
Mudanças na luz do vaso-alvo			
Ganho agudo, em mm	1,82 (DP 0,42)	1,88 (DP 0,47)	0,484
Perda tardia, em mm	1,03 (DP 0,63)	1,07 (DP 0,58)	0,736
Índice de perda tardia	0,59 (DP 0,38)	0,57 (DP 0,30)	0,775
Ganho líquido, em mm	0,77 (DP 0,68)	0,82 (DP 0,59)	0,738
Reestenose	17,8%	22,9%	0,539

DP=desvio padrão; mm=milímetros

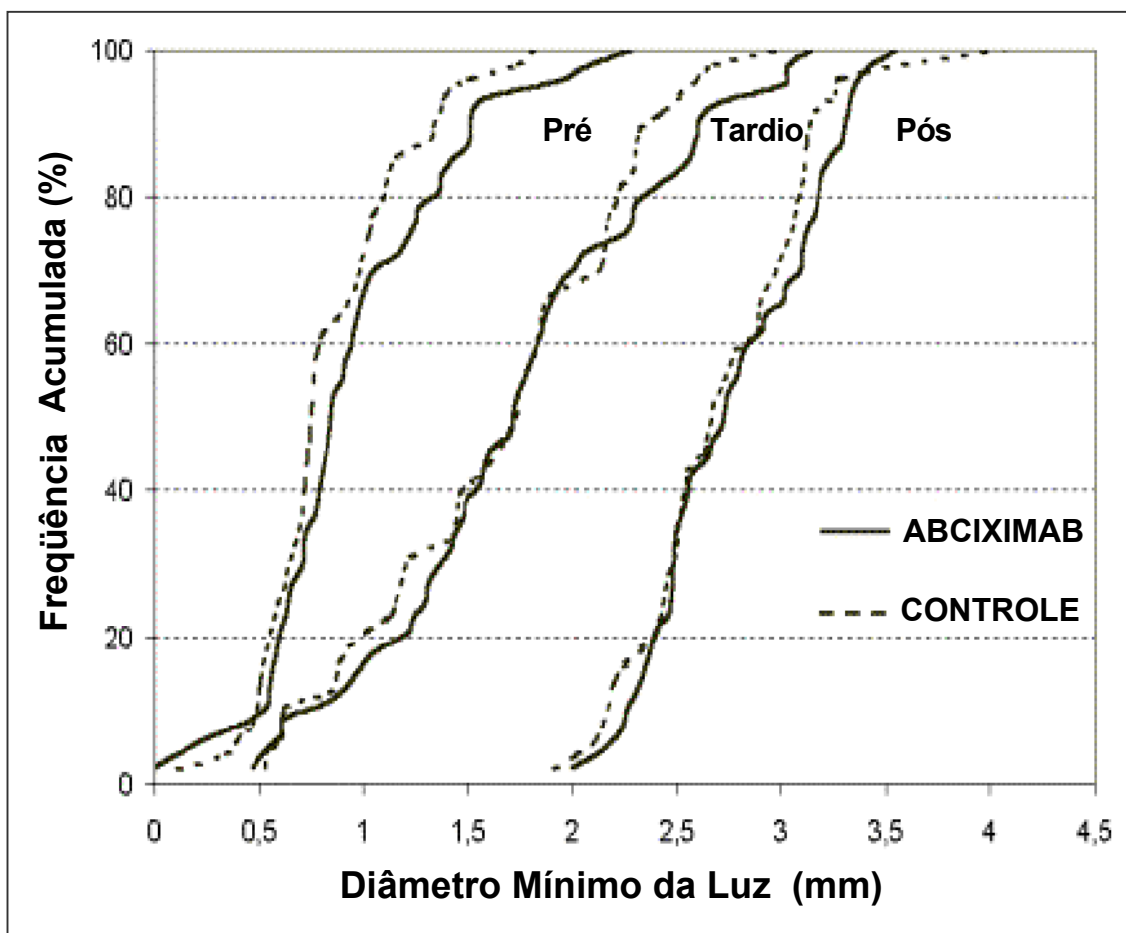


FIGURA 9 - Curvas de frequência acumulada dos diâmetros mínimo da luz nas fases pré, pós-implante e na angiografia tardia.

3.6 Análise do ultra-som intracoronário

A análise ultra-sonográfica não foi possível em dois casos: o cateter de ultra-som não conseguiu alcançar o *stent* em um deles e, em outro, a imagem não foi considerada adequada para análise, devido a problemas técnicos. Assim, os dados ultra-sonográficos aos seis meses foram obtidos em 91 dos 96 pacientes (94,8%) (Anexo D). O percentual de obstrução do volume do *stent*, objetivo primário deste estudo, foi similar entre os dois grupos [41% (DP 21%) *versus* 41% (DP 18%),

p=0,853]. Além disso, não foram encontradas diferenças quanto à extensão do *stent*, ao volume do mesmo, ao volume da luz, ao volume de hiperplasia intimal intra-*stent* ou quanto às medidas das bordas proximal ou distal (Tabela 10 e Figura 10).

TABELA 10 - RESULTADOS DA AVALIAÇÃO ULTRA-SONOGRÁFICA DOS 91 CASOS

VARIÁVEIS	GRUPO 1 (N=45)	GRUPO 2 (N=46)	p
Referência proximal (análise da AST)			
Área da LEE, em mm ²	15,0 (DP 4,5)	14,2 (DP 4,4)	0,375
Área da luz, em mm ²	6,4 (DP 3,0)	6,0 (DP 2,2)	0,520
Área da P+M, em mm ²	8,6 (DP 3,1)	8,1 (DP 3,4)	0,488
Stent (análise volumétrica)			
Extensão do <i>stent</i> , em mm	18,1 (DP 4,0)	19,8 (DP 5,6)	0,103
Volume do <i>stent</i> , em mm ³	137,1 (DP 44,0)	147,4 (DP 54,4)	0,324
Volume da luz, em mm ³	83,4 (DP 44,7)	86,7 (DP 36,8)	0,705
Volume de hiperplasia intimal, em mm ³	53,6 (DP 28,5)	60,7 (DP 40,8)	0,344
Volume de obstrução, em %	41,3 (DP 21,0)	40,5 (DP 18,3)	0,853
Referência distal (análise da AST)			
Área da LEE, em mm ²	11,5 (DP 6,0)	11,7 (DP 4,8)	0,863
Área da luz, em mm ²	5,4 (DP 3,6)	5,5 (DP 3,1)	0,880
Área da P+M, em mm ²	6,1 (DP 3,6)	6,2 (DP 3,2)	0,902

DP=desvio padrão; mm=milímetros; AST=área de secção transversal; LEE=lâmina elástica externa; P+M=placa e média

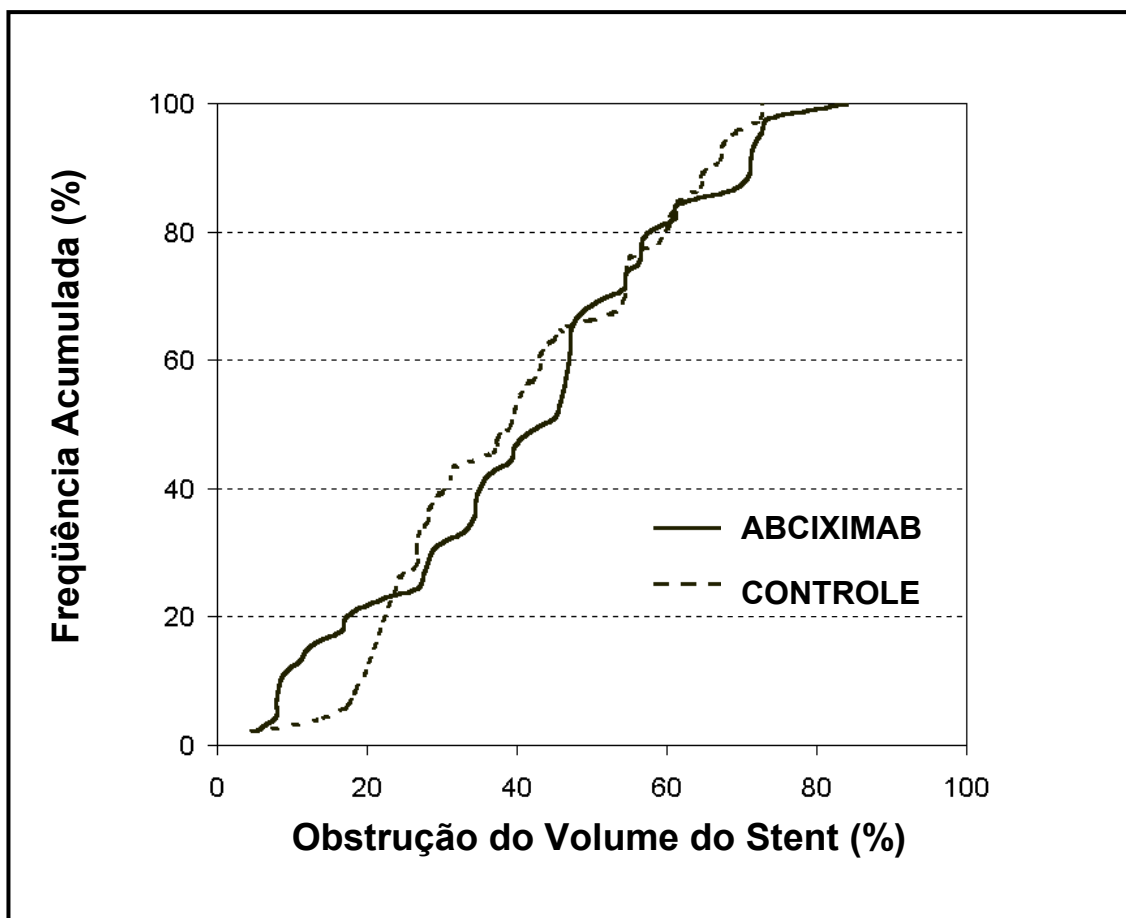


FIGURA 10 - Curvas de frequência acumulada do percentual de obstrução do volume do *stent*

Devido a possíveis diferenças na evolução dos diabéticos de acordo com o seu tratamento, foi realizada uma comparação não planejada dos resultados do percentual de obstrução do volume do *stent* entre os diabéticos tratados ou não com a insulina. No grupo que não utilizava a insulina, o percentual de obstrução do volume do *stent* foi similar entre os pacientes que receberam ou não o abciximab [42,4% (DP 21,9%) *versus* 37,8% (DP 17,3%); $p=0,321$]. Entretanto, no grupo que utilizava a insulina, foi notada uma tendência a menor percentual de obstrução do volume do *stent* nos pacientes que receberam o abciximab [36,7% (DP 17,7%) *versus* 53,5% (DP 18,4%); $p=0,075$].

4 DISCUSSÃO

Os resultados desta investigação mostraram que a administração do abciximab adjunto ao implante das próteses intracoronárias, em pacientes portadores de diabetes melito tipo 2, não reduz o volume de hiperplasia intimal intra-*stent* avaliada pelo ultra-som intracoronário, já que o porcentual de obstrução do volume intra-*stent* não foi estatisticamente diferente entre os grupos. À angiografia, nenhuma das variáveis que expressam a reestenose sugeriu vantagens para o abciximab e a frequência dos eventos clínicos foi similar entre os grupos.

4.1 Considerações relacionadas ao protocolo de estudo

4.1.1 O diabetes melito tipo 2 versus tipo 1

Foram incluídos neste estudo somente os portadores de diabetes melito tipo 2, que usualmente representam cerca de 90 a 95% da população dos diabéticos¹⁰⁰. Estes pacientes têm sua fisiopatologia caracterizada por resistência à insulina aumentada e hiperinsulinemia compensatória¹⁰¹. A hiperinsulinemia está associada à maior proliferação de células musculares lisas em modelos experimentais¹⁰² e, recentemente, TAKAGI et al¹⁰³ demonstraram a correlação entre a hiperinsulinemia

e a hiperproliferação neointimal após o implante de *stents* coronários ($r=0,62$, $p<0,0001$).

Os portadores de diabetes melito tipo 1, o diabetes auto-imune, por outro lado, têm a fisiopatologia de sua disfunção metabólica completamente diferente, caracterizada pelo déficit primário da insulina¹⁰¹; portanto, sua inclusão no estudo poderia tornar o grupo heterogêneo, prejudicando a análise dos resultados.

4.1.2 O abciximab e a reestenose coronária em diabéticos

Os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa têm mostrado ter efeito consistente na redução de eventos agudos isquêmicos associados à intervenção coronária percutânea eletiva ou de urgência, da ordem de 35 a 50%, com redução equivalente de riscos entre os diabéticos e não-diabéticos¹⁰⁴. O efeito destes agentes na reestenose coronária ou nas taxas de nova revascularização do vaso-alvo, a variável clínica correlata da reestenose binária angiográfica, varia consideravelmente entre os estudos.

O eptifibatide, um inibidor exclusivo da glicoproteína IIb/IIIa, não se mostrou eficaz na redução da revascularização do vaso-alvo em pacientes tratados com *stents*, tanto em diabéticos como em não-diabéticos, argumento contra um possível efeito da inibição da glicoproteína IIb/IIIa na redução da reestenose¹⁰⁵.

O abciximab, por outro lado, que também age inibindo os receptores da vitronectina e Mac-1, não reduziu a formação neointimal intra-*stent* em populações não selecionadas ou em pacientes portadores de lesões com trombos^{88, 106}. Porém, no

subgrupo dos diabéticos, seu efeito em relação à revascularização do vaso-alvo tem mostrado resultados distintos e controversos. O abciximab não teve sucesso na redução da revascularização do vaso-alvo em diabéticos tratados com o balão^{107, 108}, mas reduziu em 50% a revascularização do vaso-alvo nos tratados com *stents*, sugerindo redução da reestenose angiográfica nessas circunstâncias^{86, 87}. O benefício teórico da inibição da vitronectina e dos receptores Mac-1 pelo abciximab na redução da hiperplasia intimal em diabéticos, evocado para explicar os achados do *EPISTENT*, foi confrontado pelos resultados da comparação direta entre o abciximab e o tirofiban (um inibidor IIb/IIIa exclusivo), que não mostrou benefício para o abciximab na redução das taxas da revascularização do vaso-alvo (11,1% com o abciximab *versus* 9,5% com o tirofiban, $p=0,84$)¹⁰⁹.

O nosso estudo foi então delineado para esclarecer um dos achados do estudo *EPISTENT*, ou seja, se a redução da revascularização do vaso-alvo com o abciximab em diabéticos tratados com o *stent* era devida à redução da hiperplasia intimal, cuja avaliação foi realizada pelo ultra-som intracoronário.

4.1.3 O ultra-som como ferramenta de pesquisa

O ultra-som intracoronário é um método que permite análise tomográfica e de alta qualidade das artérias coronárias *in vivo*. A arquitetura normal do vaso, os componentes da placa aterosclerótica e as mudanças que ocorrem durante e após a intervenção percutânea podem ser estudadas pormenorizadamente. As hastes metálicas do *stent* são altamente ecorreflexivas e facilmente visibilizadas, servindo como marcador ultra-sonográfico para a lesão. Assim, a avaliação da neoíntima intra-

stent com o ultra-som é excelente modelo para a avaliação de estratégias anti-reestenóticas¹¹⁰.

O percentual de obstrução do volume do *stent* é a variável ultra-sonográfica utilizada, quando *stents* de diferentes extensões são empregados em um estudo. Ela corrige os volumes de hiperplasia intimal para as diferentes extensões das próteses usadas, permitindo comparação adequada entre os pacientes. Estudos que utilizaram *stents* de gerações mais novas mostraram que o percentual de obstrução do volume intra-*stent* usualmente varia entre 25% a 35 % em populações não selecionadas^{36, 41, 111, 112}, podendo chegar a 50% em diabéticos⁸⁴.

A acurácia da avaliação do volume de hiperplasia intimal intra-*stent* pelo ultra-som já foi determinada previamente pela comparação com espécimes histológicos. MEHRAN et al¹¹³, usando um modelo animal de reestenose intra-*stent*, compararam o volume de hiperplasia intimal intra-*stent* obtido pelo ultra-som intracoronário, imediatamente antes do sacrifício desses animais, às medidas histomorfométricas posteriores. Nestas, o segmento coronário de interesse era submetido à preparação histológica e seccionado a cada milímetro; as medidas das áreas de secção transversal da neointima eram obtidas e o volume calculado pela fórmula de Simpson. O volume de hiperplasia intimal intra-*stent* medido pelo ultra-som foi 30,4 mm³ (DP 11,0 mm³), correlacionando-se fortemente com a histomorfometria [26,7 mm³ (DP 8,5 mm³); r= 0,965, p< 0,0001]. Além disso, os autores mostraram que a utilização de variáveis ultra-sonográficas, em comparação com as variáveis da angiografia quantitativa, permite a realização de estudos com menor tamanho de amostra, mas com poder adequado para detectar diferenças biológicas plausíveis entre os grupos.

Poder-se-ia questionar se a avaliação ultra-sonográfica da hiperplasia intimal intra-*stent* seria a ferramenta adequada para avaliar a reestenose e sua resposta às medicações empregadas para o seu controle, já que o volume de hiperplasia intimal e o porcentual de obstrução da luz, as variáveis mais utilizadas, avaliam a quantidade de neoíntima e não a sua distribuição ao longo do *stent*. No entanto, foi demonstrado em estudos ultra-sonográficos que a hiperplasia intimal tem usualmente distribuição homogênea ao longo do *stent*, dirimindo esta dúvida³⁹.

As medidas ultra-sonográficas da hiperplasia intimal empregadas na avaliação de estratégias para a redução da reestenose têm mostrado que sua utilização é crescente em estudos contemporâneos, confirmando que esta técnica foi definitivamente incorporada na avaliação das estratégias anti-reestenóticas.

4.1.4 Particularidades do tratamento percutâneo

Os pacientes foram tratados com um único tipo de *stent* balão-expansível, o *stent Multi-Link*[®], na maioria dos casos (80%) com o modelo *Tetra*[™], para evitar que a utilização de *stents* com diferentes características na arquitetura, composição metálica ou espessura das hastes influenciasse o resultado angiográfico entre os grupos. O *stent Multi-Link*[®] com o seu padrão em anéis conjugados também parece estar associado a menor proliferação intimal na avaliação angiográfica aos seis meses quando comparado aos *stents* tubulares, de acordo com HOFFMANN et al¹¹⁴.

Pacientes com doença multiarterial foram geralmente submetidos a intervenções estagiadas. Se mais de uma lesão apresentasse os critérios de inclusão e exclusão e fosse tratada no mesmo procedimento, somente uma delas era considerada

na análise dos resultados angiográficos tardios, escolhida aleatoriamente antes da intervenção. A inclusão de mais de uma lesão por paciente só poderia ser considerada se assumíssemos que o processo reestenótico fosse independente entre estas. No entanto, resultados de estudos que avaliaram esta hipótese mostraram que existe dependência intrapaciente do processo reestenótico entre múltiplas lesões, demonstrada pela análise angiográfica e ultra-sonográfica. KASTRATI et al¹¹⁵ relataram que o risco de desenvolver reestenose era 2,5 vezes maior para determinada lesão se outra tratada no mesmo procedimento apresentasse reestenose, independentemente da presença de outros fatores de risco do paciente. HOFFMANN et al.¹¹⁶ confirmaram a relação inter-lesão do processo reestenótico na sub-análise ultra-sonográfica de seu estudo, demonstrando a correlação entre múltiplas lesões de $r= 0,40$ (IC 95% 0,06-0,74, $p=0,009$) para a área de secção transversal da hiperplasia intimal. Assim, a inclusão de mais de uma lesão por paciente, em estudos que avaliam a reestenose coronária, resultaria em distorção da distribuição das variáveis que avaliam tal fenômeno, interferindo na análise dos resultados.

4.2 Considerações relacionadas aos resultados

O delineamento deste estudo resultou na inclusão de uma população cujas características são consistentes com aquelas dos grandes registros. Como regra geral, os diabéticos são mais freqüentemente do sexo feminino, mais idosos e com maior incidência de hipertensão arterial e infarto do miocárdio prévio, quando comparados aos pacientes não-diabéticos^{71, 117}. Assim, a amostra de pacientes desta investigação

pode ser considerada representativa da população de diabéticos que são habitualmente submetidos às intervenções percutâneas.

Ressalte-se que a aderência ao protocolo foi excelente: todos os pacientes destinados ao tratamento com abciximab receberam a dose planejada do fármaco, com exceção de um dos casos, que teve a administração interrompida depois de seis horas, devido a sangramento. Sabemos que dois terços da dose do abciximab são administrados durante a aplicação da dose em bolo nos primeiros três minutos do tratamento e, certamente, este fato não comprometeu os resultados. Além disso, nenhum caso do grupo controle necessitou recorrer à utilização do abciximab.

Outra característica favorável da implementação do nosso protocolo foi o percentual de acompanhamento angiográfico de 96,9% e ultra-sonográfico de 94,8%, mais elevado que o encontrado na maioria dos estudos que avaliam estratégias anti-restenóticas, que geralmente situam-se em torno de 80 a 90%^{65, 88, 112}.

4.2.1 Aspectos relevantes da evolução clínica inicial e tardia

Embora o nosso estudo não tenha poder estatístico para detectar diferenças na evolução clínica entre os grupos, é notável que nenhum de nossos pacientes tenha tido eventos clínicos nos primeiros 30 dias. O bom resultado angiográfico resultante da melhoria do implante com altas pressões e a proteção antiplaquetária decorrente da administração de AAS e ticlopidina, iniciadas pelo menos 24 horas antes do procedimento em todos os casos, provavelmente contribuíram para estes achados favoráveis.

A combinação de uma tienopiridina, ticlopidina ou clopidogrel, com o AAS tem mostrado inibir a função plaquetária e a formação de trombo em modelos experimentais¹¹⁸. Clinicamente o benefício desta combinação demonstrou sua superioridade em relação ao AAS associado à warfarina e ao AAS isolado¹¹⁹. A proteção máxima antiplaquetária da combinação ticlopidina e AAS é alcançada quando a ticlopidina é iniciada pelo menos três dias antes do procedimento e está relacionada a diminuição tempo-dependente da incidência de infarto do miocárdio peri-procedimento¹²⁰. Em análise de subgrupo do estudo *EPISTENT*, STEINHUBL et al.¹²¹ relataram, nos 1603 pacientes tratados com endopróteses e randomizados para abciximab e placebo, que aqueles que receberam a ticlopidina antes do procedimento mostraram benefícios em relação àqueles tratados após o procedimento. Nesse estudo, entre os pacientes randomizados para placebo, que não receberam a ticlopidina antes da intervenção, a incidência de óbito, infarto do miocárdio e de revascularização de urgência foi de 13,4% comparada a 8,9% dos que receberam pré-tratamento ($p=0,033$). O benefício do pré-tratamento foi devido primariamente à diminuição da ocorrência de infarto do miocárdio (12,5% *versus* 8,4%, $p=0,048$). Nos pacientes randomizados para o abciximab, o pré-tratamento com a ticlopidina teve pouca influência na ocorrência de eventos cardiovasculares aos 30 dias (5,2% *versus* 5,5%, $p=0,823$). O pré-tratamento com a ticlopidina não aumentou a incidência de sangramento maior ou menor nos dois grupos.

O critério enzimico para a definição de infarto do miocárdio utilizado nesta investigação, ou seja, o aumento de pelo menos três vezes o limite superior da normalidade da CK-MB pós-procedimento, ou na falta desta o da CK total, foi critério mais sensível que o utilizado no *EPISTENT*, que exigia pelo menos duas

amostras, tomadas em momentos diferentes, com este mesmo limiar de alteração¹²². No *EPISTENT*, a incidência de infarto do miocárdio, Q e não-Q, foi de 9,6% para os pacientes tratados com *stent* e placebo e 4,5% para os tratados com *stent* e abciximab.

Em relação à evolução de longo prazo, nossos pacientes mostraram expressiva incidência de eventos trombóticos tardios durante o acompanhamento clínico no primeiro ano. É possível que a administração mais prolongada da terapêutica antiplaquetária AAS-tienopiridínico após a intervenção coronária pudesse ter prevenido alguns dos eventos trombóticos tardios. No estudo *CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation)*¹²³ pacientes randomizados para o tratamento por um ano com o clopidogrel e o AAS, após intervenção coronária eletiva, tiveram redução de 26,9% de óbito, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral em um ano, quando comparados aos tratados somente com o AAS. O risco de sangramento maior neste período, entretanto, aumentou de maneira não significativa (8,8% versus 6,7%, p=0,07).

4.2.2 Angiografia coronária quantitativa

Ao contrário dos achados angiográficos do subgrupo de pacientes diabéticos do *EPISTENT*⁸⁷, que mostrou aumento significativo do ganho agudo e menor índice de perda para os pacientes tratados com *stent* e abciximab, nenhuma diferença entre os grupos foi encontrada nestas variáveis angiográficas na presente análise. A perda tardia de 1,05 mm foi similar à perda tardia de 0,77 a 1,27 mm, usualmente detectada em subgrupos de diabéticos em estudos recentes (Tabela 10).

TABELA 10 – RESULTADOS ANGIOGRÁFICOS TARDIOS DA INTERVENÇÃO CORONÁRIA PERCUTÂNEA EM DIABÉTICOS TRATADOS COM *STENTS*

Estudo	N	Publicação	Reestenose (%)	P. Tardia (mm)
VAN BELLE et al. ⁷²	56	1997	25,0	0,77 (DP 0,65)
ELEZI et al. ⁷⁵	715	1998	37,5	1,27 (DP 0,84)
SCHOFER* et al. ⁷⁶	177	2000	32,8	1,12 (DP 0,73)
SCHOFER† et al. ⁷⁶	48	2000	39,6	1,25 (DP 0,83)
RAVEL‡ ¹¹²	25	2002	42,0	0,82 (DP 0,53)
SIRIUS‡ ³⁷	148	2003	48,5	1,20 (DP 0,71)
TAXUS II-SR‡ ³⁶	22	2003	18,2	0,90 (DP 0,56)
TAXUS II-MR‡ ³⁶	17	2003	23,5	0,80 (DP 0,51)

DP=desvio padrão; mm=milímetros

* diabéticos não tratados com insulina; † diabéticos tratados com insulina; ‡ diabéticos do grupo controle

A reestenose angiográfica de 20,4%, um pouco mais baixa que a esperada para pacientes diabéticos, é no entanto, próxima dos 24% relatados por VAN BELLE et al. para diabéticos com vasos de maior calibre (diâmetro de referência de 3,06 mm) e com lesões curtas (9 mm de extensão), tratados em geral com um único *stent*⁷². Além disso, todos os nossos pacientes receberam um modelo de *stent* com desenho que mostrou reduzir a proliferação tecidual aos seis meses quando comparado aos *stents* tubulares, conforme já mencionado¹¹⁴.

4.2.3 Resultados do ultra-som intracoronário

A análise tomográfica dos segmentos de referência proximal e distal do vaso, confirmou que não houve diferença entre os grupos em relação ao diâmetro da artéria tratada. A angiografia quantitativa, como se sabe, avalia o luminograma e, potencialmente, pode caracterizar erroneamente como de fino calibre, um vaso de grande tamanho mas com lesão difusa e concêntrica, achado que é freqüente em diabéticos¹²⁴.

A avaliação ultra-sonográfica dos segmentos de referência mostrou ainda carga expressiva de placa (razão entre a área da placa+média e a área da lâmina elástica externa), acima de 50%, nos segmentos da artéria considerados angiograficamente normais. Isto confirma os achados de KORNOWSKI et al. que demonstraram terem os diabéticos maior carga de placa nos segmentos de referência que os não-diabéticos (51% versus 47%, $p=0,0002$)¹²⁵.

O porcentual de obstrução do volume intra-*stent* de 41% encontrado em nosso estudo confirma o conceito que os diabéticos constituem um subgrupo de alto risco para desenvolver hiperplasia intimal exagerada. (Tabela 11)

TABELA 11 PORCENTUAL DE OBSTRUÇÃO DO VOLUME EM PACIENTES TRATADOS COM STENTS CONVENCIONAIS

Estudo	N	Diabéticos (%)	Volume de Obstrução (%)
HIPS* ³⁹	140	13	29
ASPECT* ⁴¹	25	16	29
RAVEL* ¹²⁶	47	18	29
TAXUS-SR* ³⁶	125	11	23
TAXUS-MR* ³⁶	119	17	21
SIRIUS* ¹²⁷	76	26	34
TAKAGI et al. ⁸⁴	52	100	49

* pacientes do grupo controle

A comparação dos resultados mostrou que o percentual de obstrução do volume do *stent*, objetivo primário desta pesquisa, foi similar entre os dois grupos [41% (DP 21%) *versus* 41% (DP 18%), $p=0,853$] demonstrando, assim, de maneira conclusiva que o abciximab não reduz a hiperplasia neointimal intra-*stent* em diabéticos.

Esta observação expande os nossos conhecimentos a respeito dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, esclarecendo um aspecto até então não elucidado, mencionado em editorial recente, quanto ao papel do abciximab na redução a reestenose coronária intra-*stent* em diabéticos, quando administrado adjunto à intervenção percutânea¹²⁸.

4.2.3.1 Resultados do ultra-som intracoronário em diabéticos tratados com insulina

A comparação não planejada dos resultados do porcentual de obstrução do volume do *stent* entre os diabéticos tratados ou não com a insulina mostrou que no grupo em uso de insulina foi notada tendência a menor porcentual de obstrução do volume do *stent* nos que receberam o abciximab (36,7% (DP 17,7%) *versus* 53,5% (DP 18,4%); $p=0,075$). Este achado, entretanto, deve ser considerado como exploratório, devido ao muito pequeno número de pacientes com esta característica em cada grupo, necessitando estudo randomizado, com amostra adequada, para testar esta hipótese.

4.3 A falência do abciximab em reduzir a hiperplasia intimal intra-*stent* em diabéticos

A redução da hiperplasia intimal é a meta para diminuir a incidência da reestenose coronária intra-*stent*. A reestenose coronária tem uma cronologia que compreende, em primeiro lugar, a formação do trombo mural no local dilatado, seguida do processo inflamatório secundário à infiltração de linfócitos e monócitos, da proliferação de células musculares lisas na camada média e sua posterior migração para a íntima e finalmente da secreção de matriz extracelular. A ligação de fatores de crescimento e citocinas ao receptor $\alpha_{IIb}\beta_3$ (glicoproteína IIb/IIIa) e ao receptor $\alpha_v\beta_3$ (vitronectina), como já visto, media a agregação plaquetária e a

migração de células musculares lisas, respectivamente, e parece estar ligada ao processo reestenótico. O abciximab que inibe estas duas integrinas de maneira equivalente⁹⁴ e também o receptor Mac-1 dos leucócitos⁹⁵, um dos mediadores da inflamação após o dano vascular, era, portanto, candidato potencial para ser empregado em estudos que teriam como alvo a redução da reestenose intra-*stent*.

A mais provável explicação para a falência do abciximab em reduzir a hiperplasia intimal intra-*stent*, em pacientes não selecionados e também nos diabéticos, é a de que na fase inicial do processo de reparação do vaso, caracterizada pela trombose e inflamação, vias redundantes ou alternativas existam para proteger a cicatrização dos tecidos. O sucesso atual de alguns dos *stents* com eluição de substâncias antiproliferativas, para reduzir a reestenose, mostra que o alvo da redução da reestenose intra-*stent* é majoritariamente a fase da proliferação das células musculares lisas^{129, 130}.

4.4 Estratégias promissoras para a redução da reestenose em diabéticos

A combinação de determinadas plataformas para a liberação local do fármaco (*stents*), associadas a veículos carreadores destas substâncias (polímeros) e de certos agentes com ação antiproliferativa tem mostrado ser esta solução ideal para o controle da reestenose coronária.

Exemplo marcante da eficácia dos *stents* eluídos com sirolimus foi fornecida pelos resultados do estudo *FIM (First In Man)*¹³¹, demonstrando pela primeira vez,

desde a introdução do balão em 1977, a virtual eliminação da reestenose coronária em um grupo angiograficamente selecionado de pacientes. Neste estudo, com 45 casos tratados com o *stent* com eluição de sirolimus (*Cypher™*), 20% deles diabéticos, a reestenose não ocorreu em qualquer dos pacientes e a hiperplasia intimal avaliada pelo ultra-som intracoronário foi praticamente abolida.

Posteriormente, o estudo randomizado *RAVEL (Randomized study with the sirolimus-eluting Bx VELOCITY balloon-expandable stent)*¹¹² reproduziu em larga escala os achados iniciais do *FIM*. A reestenose no subgrupo dos diabéticos tratados com o *Cypher™* foi de 0% comparada a 41,7% dos tratados com o *stent* convencional (*Bx Velocity™*) ($p=0,002$) e a perda tardia avaliada pela angiografia quantitativa foi de 0,07 e 0,82 mm, respectivamente ($p < 0,001$).

Paralelamente, o *TAXUS II (Randomized Study to Assess the Effectiveness of Slow- and Moderate-Release Polymer-Based Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Artery Lesions)*³⁶ com pacientes com perfil angiográfico semelhante aos do *RAVEL*, mas randomizados para *stents* com e sem a eluição de paclitaxel, mostrou redução de 60% nas taxas de reestenose angiográfica nos diabéticos (8,3% versus 20,5%, $p < 0,05$) e de 50% nas da perda tardia intra-*stent* (0,40mm versus 0,80 mm, $p=0,01$).

Recentemente, o estudo *SIRIUS (SIRolImUS-coated Bx Velocity stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions)*³⁷ avaliou pacientes com anatomia mais complexa do que a habitualmente encontrada nos estudos anteriores, randomizando-os para o tratamento com o *Cypher™* ou o *Bx Velocity™*. No subgrupo dos diabéticos, a reestenose intra-*stent* foi reduzida em 83% (48,5% versus 8,3%, $p < 0,001$) e a perda tardia em 76% (1,20mm versus 0,29mm, $p < 0,001$). O percentual de obstrução do volume intra-*stent* foi 91% menor (35,3% versus 3,3%,

$p < 0,001$). Estes resultados foram reproduzidos, ainda de maneira mais satisfatória, na análise conjunta dos dados europeus e canadenses dos estudos com o *stent Cypher™*, meta-análise denominada de *New SIRIUS*. A reestenose intra-*stent* foi de 5,4% e a perda tardia de 0,23mm, nos pacientes tratados no braço ativo¹¹.

O estudo *TAXUS-IV (A Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting Stent in Patients with Coronary Artery Disease)*¹³², utilizando *stents* com e sem a eluição de paclitaxel para tratar pacientes com perfil angiográfico semelhante aos do *SIRIUS* e do *New SIRIUS*, mostrou redução da reestenose de 89% (29,7% versus 5,8%, $p < 0,001$) nos diabéticos tratados com hipoglicemiantes orais e de 88% nos tratados com insulina (42,9% versus 7,7%, $p < 0,001$).

Portanto, a reestenose nos pacientes diabéticos, de maneira geral, foi importantemente reduzida, ainda que não abolida. Os estudos prosseguem e, no momento, o estudo randomizado e multicêntrico *3D (Double Dose Diabetics)* está avaliando nos diabéticos, *stents Bx Velocity™* com dupla dose de sirolimus, que estão sendo comparados aos *stents* com a dose habitual desta substância.

4.5 Limitações

Um dos aspectos a ser mencionado nesse sentido está relacionado ao fato da investigação não ter sido cega. Entretanto, é de se enfatizar que as análises angio e ultra-sonográficas foram realizadas por investigadores que não estavam a par do tratamento recebido pelos pacientes, de acordo com a randomização.

Além disso, vale ressaltar que este estudo não tem o poder para identificar diferenças nos eventos clínicos ou para avaliar a eficácia do abciximab em subgrupos de diabéticos com lesões mais complexas, como os portadores de lesões em vasos finos ou de lesões longas. Contudo, estudo prévio que utilizou o ultra-som intracoronário mostrou que a espessura da hiperplasia intimal, na avaliação angiográfica tardia, é independente do tamanho do *stent*¹³³.

Por último, informação a respeito do controle glicêmico dos pacientes durante a evolução clínica não esteve disponível e assim a análise de sua relação com a proliferação intimal intra-*stent* não pôde ser realizada.

4.6 Implicações para a prática clínica atual

O uso do abciximab adjunto ao implante do *stent* coronário nos pacientes diabéticos não é eficaz, se o objetivo for a redução da reestenose coronária. A principal recomendação com o intuito de prevenir este fenômeno continua a ser o implante ótimo da prótese e, mais recentemente, o uso dos *stents* com eluição de medicamentos.

5 CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo permitem concluir que:

1. Em pacientes portadores de diabetes melito tipo 2, a administração de abciximab adjunto ao implante de *stents* coronários não está associada à redução do porcentual de obstrução do volume intra-*stent* avaliado pelo ultrassom intracoronário.
2. Não há diferença estatisticamente significativa entre os diabéticos tratados com e sem abciximab quanto: ao diâmetro mínimo da luz arterial pré, imediatamente após o procedimento e na fase tardia; ao ganho agudo; à perda tardia; ao ganho líquido e ao índice de perda.
3. A incidência de eventos combinados (óbito, infarto do miocárdio não-fatal ou revascularização do vaso-alvo) aos 12 meses de evolução é semelhante entre os grupos.

Anexo A

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA INFORMAÇÃO AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL:

O Senhor (a) apresenta uma obstrução em um dos vasos que leva o sangue ao seu coração (artérias coronárias). Esta obstrução é responsável por sintomas como dor no peito (angina), infarto ou falta de ar. A equipe médica que o está atendendo, analisou o resultado de seu cateterismo e recomendou que você seja tratado por uma angioplastia com o implante do *stent*. Estudos prévios mostram que este procedimento proporciona melhores resultados que a angioplastia com o balão em vários grupos de pacientes, entre eles os diabéticos. Dentre as inúmeras vantagens observadas está a menor taxa de retorno da obstrução nos primeiros seis meses (fase de cicatrização). Apesar dos benefícios constatados, cerca de 25% dos pacientes diabéticos, ainda voltam a mostrar obstruções no local tratado com o *stent*. Para superar esta limitação, nós estamos avaliando uma medicação conhecida como abciximab (*Reopro*[®]).

O abciximab (*Reopro*[®]) foi escolhido porque em um dos estudos realizados previamente, mostrou de uma forma indireta, reduzir à metade a necessidade de uma nova dilatação do vaso, para tratar o retorno da obstrução após o implante dos *stents*, em pacientes diabéticos.

O objetivo desse estudo é avaliar especificamente se o abciximab (*Reopro*[®]) reduzirá de forma conclusiva as taxas de retorno da nova obstrução no local tratado com *stent*, em pacientes diabéticos. Cerca de 100 pacientes participarão desse estudo.

Caso você aceite participar desta investigação, será colocado em um dos dois grupos deste estudo: implante do *stent* com a utilização do abciximab ou implante do *stent* sem a utilização do abciximab. Nem você nem seu médico poderão escolher quem receberá ou não a medicação avaliada. O fato de receber ou não o abciximab será feito por sorteio antes do início de seu procedimento. Não haverá qualquer pagamento por sua participação nesse estudo.

Leia atentamente este formulário antes de decidir se participa ou não desta avaliação. Pergunte tudo que não compreenda ao seu médico. Queremos que esteja seguro, que compreenda clara e totalmente o estudo e qual será a sua participação no mesmo. Se

concordar em participar, você deverá assinar este termo de consentimento, que será anexado ao seu prontuário médico. Você receberá uma cópia desse documento.

Como é realizada a dilatação por balão?

O procedimento inicia-se com a anestesia local injetável, administrada na região da virilha. Em seguida um tubo estreito de cerca de 2 mm de diâmetro (cateter) é introduzido no vaso sanguíneo abaixo da pele e conduzido até o coração. Seu médico, então, injetará uma substância em suas artérias coronárias (contraste) e a obstrução do vaso sanguíneo se tornará visível no raio-x. Esta primeira fase do exame é chamada de angiografia. Em seguida passa-se o balão através do cateter até o local da artéria que necessita tratamento. Este balão será inflado para desobstruir o vaso. Pode-se sentir alguma pressão ou dor no peito nesse momento. Esta dor geralmente passa quando o balão é desinflado.

O que é um *stent*? Como ele é implantado?

Stent é um tubo de metal oco, flexível que sustenta a parede do vaso no local dilatado. Após a dilatação com o balão convencional, um novo balão no qual o *stent* é montado, é levado através do cateter até a área dilatada, liberando a prótese que é impactada contra a parede do vaso. É possível que este balão tenha que ser inflado algumas vezes para assegurar que o *stent* esteja totalmente expandido. Terminado o procedimento, o balão é desinsuflado e é então removido junto com o cateter.

O que é o abciximab (*Reopro*®)?

É uma medicação já testada em mais de 10.000 pacientes em todo o mundo, tendo mostrado reduzir de forma eficiente eventuais problemas, como por exemplo, a incidência de infarto, associados à angioplastia com ou sem o implante de *stent*, em grupos específicos de pacientes. É administrado pela veia, no início do procedimento e mantido por 12 horas.

Vantagens e Desvantagens deste Tratamento

O procedimento de implante do *stent* para tratar obstruções coronárias é realizado em todo o mundo há mais de 10 anos com eficácia e segurança. Após a realização do tratamento, as queixas que tinha desaparecerão ou diminuirão.

Há possíveis riscos envolvidos com a angioplastia coronária e com o uso dos *stents*, mas eles são pequenos. O risco de morrer como consequência do procedimento é de 0,3%, de ser submetido à uma cirurgia de emergência de 0,5% e de sofrer um infarto de 1%.

A administração do abciximab (*Reopro*®) reduz de forma objetiva os riscos acima mencionados ligados à angioplastia com o implante de *stent* em determinados grupos de pacientes, comparados àqueles que não o utilizam. Na atualidade, o único risco associado à sua utilização está relacionado à redução de determinadas células do sangue, responsáveis pela coagulação, em até 1% dos pacientes. Esta alteração é

geralmente reversível com a descontinuação da medicação, mas em algumas vezes serão necessárias transfusões destas células. O risco aumentado de sangramentos observado nos estudos iniciais, não mais se verifica. Atualmente, após a correção de algumas etapas relacionadas ao procedimento, a incidência de sangramento principalmente ao redor do orifício de entrada do cateter na virilha, é da ordem de 2 a 3%, sem diferença em relação aos pacientes que não fizeram uso desta medicação.

Sobre esta investigação

Você deverá retornar ao ambulatório para controle clínico aos 15 e 30 dias, 6 e 12 meses após a alta hospitalar. Um exame de sangue (hemograma) será realizado no primeiro retorno (15 dias) para o acompanhamento de um dos medicamentos, necessário no primeiro mês de tratamento. Para avaliar o resultado do implante do *stent* após a fase de cicatrização, uma nova angiografia será realizada aos 6 meses. O último retorno será realizado aos 12 meses, quando será encerrada a sua participação neste estudo.

Métodos alternativos de tratamento

Caso você decida não participar desse estudo, seu médico o orientará a respeito de métodos alternativos de tratamento que possam beneficiá-lo.

Confidencialidade

Sua privacidade é importante. Todos os dados colhidos nesse estudo serão confidenciais. Quando os resultados do estudo forem publicados, não serão incluídas informações que possibilitem a sua identificação.

Natureza voluntária do estudo

Você não é obrigado a participar do estudo. Sua decisão de participar ou não, não alterará sua relação presente ou futura com seu médico ou com esse hospital. Caso decida não participar, não haverá perda de qualquer benefício. Caso decida participar, você é livre para sair do estudo a qualquer momento, sem que isto traga prejuízo à continuidade de seu tratamento.

A quem contatar a respeito de dúvidas

Se, a qualquer tempo, você quiser obter maiores informações a respeito do tratamento ou tirar suas dúvidas, deverá contatar o investigador responsável, abaixo identificado. Também contate a investigadora caso necessite qualquer hospitalização durante o estudo.

Investigadora: Dra. Áurea Jacob Chaves

Telefone: (011) 5085-4141 ou 5085-4262

CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pela pesquisadora e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, de de 200 .

assinatura do paciente ou responsável

assinatura da investigadora

Anexo B - Relação dos 96 casos, discriminando o número de pacientes (N), o tratamento alocado e as dosagens da creatinaquinase (CK) e de sua isoenzima MB (CKMB) nos períodos pré e pós-procedimento (6-8 horas e 18-24 horas)

N	GRUPO	CK pré	CK 6-8h	CK 18-24h	CKMB pré	CKMB 6-8h	CKMB 18-24h
1	2	14	29	17	2	2	3
2	2	28	24	23	3	2	4
3	1	18	14	13	3	2	2
4	2	26	29	36	9	5	3
5	1	37	32	27	3	4	4
6	1	29	26	25	4	4	5
7	1	25	20	31	3	3	5
8	2	28	29	57	4	5	7
9	1	30	19	18	5	4	5
10	2	22	19	19	7	4	6
11	2	32	28	30	12	9	10
12	2	35	24	22	3	4	3
13	2	38	36	44	-	-	-
14	1	40	40	66	8	8	8
15	2	22	22	23	3	3	4
16	1	76	136	99	5	4	6
17	1	45	35	30	3	5	3
18	1	23	35	55	3	3	4
19	1	21	21	26	4	3	4
20	1	29	24	21	3	4	4
21	2	53	117	136	6	10	14
22	1	34	32	46	4	3	3
23	1	20	25	15	3	4	3
24	2	32	33	38	5	9	7
25	2	41	36	41	7	2	7
26	1	29	22	98	3	5	8
27	1	18	42	14	-	-	-
28	2	-	-	-	7	-	-
29	2	32	21	40	4	4	5
30	1	34	27	30	4	5	7
31	1	67	34	23	10	11	6
32	2	41	18	24	6	5	4
33	2	38	38	38	6	5	5
34	2	28	22	27	7	4	6
35	1	12	14	18	5	6	7
36	2	31	25	23	7	3	5
37	1	130	76	61	7	7	8
38	2	22	22	34	5	5	8
39	1	22	21	21	6	6	6
40	1	41	39	25	7	4	4

Anexo B (continuação)

N	GRUPO	CK pré	CK 6-8h	CK 18-24h	CKMB pré	CKMB 6-8h	CKMB 18-24h
41	2	11	20	51	5	4	11
42	1	14	43	28	5	8	7
43	1	55	47	34	4	4	5
44	2	41	44	67	5	9	12
45	2	18	17	18	5	5	5
46	2	19	34	14	6	6	5
47	2	26	50	67	5	6	4
48	1	37	42	44	8	8	7
49	2	21	45	18	9	7	6
50	2	17	16	16	6	4	5
51	2	37	-	60	8	-	11
52	2	-	40	45	-	6	5
53	1	50	51	110	5	7	6
54	1	47	38	90	5	6	6
55	1	10	-	15	4	3	3
56	2	25	23	59	5	5	7
57	1	53	33	27	5	5	5
58	2	82	114	99	-	-	-
59	2	25	24	18	7	7	4
60	2	153	67	49	9	7	9
61	2	79	42	32	-	-	-
62	1	16	15	23	7	5	5
63	2	56	62	60	6	6	7
64	1	23	12	37	-	7	10
65	1	20	26	81	3	3	11
66	1	19	13	18	5	3	5
67	1	56	58	45	9	4	4
68	2	-	28	15	-	5	6
69	1	41	40	-	5	5	-
70	2	60	35	-	6	4	-
71	1	49	30	22	6	4	4
72	1	103	64	54	9	5	5
73	2	27	20	733	5	5	19
74	2	21	18	15	4	4	5
75	1	65	-	98	6	-	10
76	1	27	25	33	7	9	8
77	2	71	45	115	8	5	8
78	2	24	38	60	6	5	5
79	1	104	75	106	11	7	11
80	1	19	19	11	3	3	5
81	2	21	21	25	3	5	6
82	2	46	34	27	5	8	6
83	2	24	49	255	8	9	23

Anexo B (conclusão)

N	GRUPO	CK pré	CK 6-8h	CK 18-24h	CKMB pré	CKMB 6-8h	CKMB 18-24h
84	1	81	41	51	9	9	7
85	1	-	24	24	-	4	6
86	2	36	16	18	6	5	5
87	1	24	19	153	4	4	7
88	2	52	28	34	7	5	5
89	1	21	14	14	5	2	2
90	1	24	44	28	5	6	3
91	2	-	27	57	-	7	9
92	1	-	15	12	-	6	6
93	1	31	-	29	4	-	6
94	2	35	30	29	7	7	8
95	2	259	256	281	15	13	18
96	2	41	45	-	5	8	9

Anexo C - Relação dos 96 casos, discriminando o número de pacientes (N), o tratamento alocado e as variáveis angiográficas quantitativas: diâmetro de referência (DR), diâmetro mínimo da luz pré (DMLpré), pós-procedimento (DMLpós) e na fase tardia (DMLt), ganho agudo (GA), perda tardia (PT) e ganho líquido (GL)

N	GRUPO	DR	DML pré	DML pós	DMLt	GA	PT	GL
1	2	2,84	1,04	2,73	1,15	1,69	1,58	0,11
2	2	2,80	0,87	2,50	2,33	1,63	0,17	1,46
3	1	2,83	0,71	2,91	2,53	2,20	0,38	1,82
4	2	3,89	0,99	4,06	2,99	3,07	1,07	2,00
5	1	3,29	1,25	3,36	1,87	2,11	1,49	0,62
6	1	3,43	2,28	3,23	2,60	0,95	0,63	0,32
7	1	3,52	1,42	3,09	1,58	1,67	1,51	0,16
8	2	3,64	0,78	3,26	1,46	2,48	1,80	0,68
9	1	3,47	0,99	3,30	0,47	2,31	2,83	(0,52)
10	2	2,82	0,62	2,79	1,75	2,17	1,04	1,13
11	2	3,52	1,39	2,99	2,68	1,60	0,31	1,29
12	2	3,47	1,74	2,97	1,82	1,23	1,15	0,08
13	2	3,27	1,12	3,06	1,86	1,94	1,20	0,74
14	1	2,47	1,37	3,02	1,70	1,65	1,32	0,33
15	2	3,20	0,11	3,08	1,82	2,97	1,26	1,71
16	1	2,72	0,64	2,21	1,41	1,57	0,80	0,77
17	1	3,45	1,58	2,49	1,43	0,91	1,06	(0,15)
18	1	3,02	0,66	2,36	1,41	1,70	0,95	0,75
19	1	3,50	1,51	3,01	2,72	1,50	0,29	1,21
20	1	2,90	0,86	3,10	1,31	2,24	1,79	0,45
21	2	3,02	0,39	3,59	2,23	3,20	1,36	1,84
22	1	2,72	0,91	2,46	1,21	1,55	1,25	0,30
23	1	2,95	0,79	2,92	1,85	2,13	1,07	1,06
24	2	2,74	0,76	1,92	0,63	1,16	1,29	(0,13)
25	2	3,93	0,80	2,67	2,59	1,87	0,08	1,79
26	1	2,87	0,78	2,47	2,31	1,69	0,16	1,53
27	1	3,27	0,59	2,00	0,83	1,41	1,17	0,24
28	2	3,20	0,75	2,40	1,90	1,65	0,50	1,15
29	2	2,75	0,35	2,34	1,13	1,99	1,21	0,78
30	1	1,87	0,63	2,12	0,53	1,49	1,59	(0,10)
31	1	3,10	1,52	3,55	1,56	2,03	1,99	0,04
32	2	2,33	0,96	2,56	1,44	1,60	1,12	0,48
33	2	2,96	1,32	2,89	2,21	1,57	0,68	0,89
34	2	2,03	0,47	2,11	0,53	1,64	1,58	0,06
35	1	2,45	0,00	2,38	0,61	2,38	1,77	0,61
36	2	2,57	1,18	2,55	2,31	1,37	0,24	1,13
37	1	3,87	1,17	3,14	2,61	1,97	0,53	1,44
38	2	3,03	0,59	3,13	0,94	2,54	2,19	0,35
39	1	4,40	1,36	3,42	-	2,06	-	-

Anexo C (continuação)

N	Grupo	DR	DML	DML	DMLt	GA	PT	GL
			pré	pós				
40	1	3,74	1,26	2,82	1,48	1,56	1,34	0,22
41	2	4,09	1,83	3,27	2,52	1,44	0,75	0,69
42	1	2,61	0,97	2,74	1,94	1,77	0,80	0,97
43	1	4,00	1,25	3,19	3,14	1,94	0,05	1,89
44	2	2,16	1,03	2,03	1,73	1,00	0,30	0,70
45	2	3,40	1,33	3,11	1,85	1,78	1,26	0,52
46	2	3,00	0,54	2,79	1,20	2,25	1,59	0,66
47	2	3,26	1,37	3,12	1,75	1,75	1,37	0,38
48	1	2,45	1,01	2,52	1,85	1,51	0,67	0,84
49	2	2,90	0,71	2,46	1,69	1,75	0,77	0,98
50	2	2,65	0,99	2,53	0,87	1,54	1,66	(0,12)
51	2	2,60	0,51	2,21	1,83	1,70	0,38	1,32
52	2	3,09	0,65	3,02	2,44	2,37	0,58	1,79
53	1	2,92	0,56	2,74	1,61	2,18	1,13	1,05
54	1	2,42	0,82	2,72	1,24	1,90	1,48	0,42
55	1	3,02	0,61	3,33	1,76	2,72	1,57	1,15
56	2	2,57	0,76	2,92	2,05	2,16	0,87	1,29
57	1	3,31	1,05	2,67	2,01	1,62	0,66	0,96
58	2	3,20	0,96	3,12	2,29	2,16	0,83	1,33
59	2	2,94	0,71	2,53	0,63	1,82	1,90	(0,08)
60	2	2,10	0,72	2,21	1,03	1,49	1,18	0,31
61	2	3,11	1,50	3,17	2,31	1,67	0,86	0,81
62	1	3,48	2,07	3,19	2,06	1,12	1,13	(0,01)
63	2	2,99	0,49	2,70	0,85	2,21	1,85	0,36
64	1	2,80	0,43	2,65	1,71	2,22	0,94	1,28
65	1	2,23	0,82	2,25	0,93	1,43	1,32	0,11
66	1	2,62	0,26	2,49	1,78	2,23	0,71	1,52
67	1	3,01	0,55	2,49	-	1,94	-	-
68	2	3,61	0,67	3,11	1,55	2,44	1,56	0,88
69	1	3,20	1,92	3,17	3,03	1,25	0,14	1,11
70	2	2,70	0,72	2,64	1,24	1,92	1,40	0,52
71	1	2,65	0,72	2,31	1,49	1,59	0,82	0,77
72	1	3,40	0,76	3,32	3,01	2,56	0,31	2,25
73	2	2,80	0,57	2,51	2,14	1,94	0,37	1,57
74	2	2,00	0,73	2,17	0,89	1,44	1,28	0,16
75	1	2,89	0,84	2,48	1,94	1,64	0,54	1,10
76	1	3,40	0,86	3,29	2,29	2,43	1,00	1,43
77	2	2,60	0,50	2,90	0,61	2,40	2,29	0,11
78	2	2,45	1,09	2,44	1,45	1,35	0,99	0,36
79	1	2,69	0,54	2,27	1,73	1,73	0,54	1,19
80	1	2,53	0,95	2,56	2,53	1,61	0,03	1,58
81	2	3,20	0,57	2,17	1,18	1,60	0,99	0,61
82	2	2,67	1,03	2,88	1,66	1,85	1,22	0,63

Anexo C (conclusão)

N	Grupo	DR	DML	DML	DMLt	GA	PT	GL
			pré	pós				
83	2	2,37	0,74	2,43	2,17	1,69	0,26	1,43
84	1	2,90	0,26	2,41	1,82	2,15	0,59	1,56
85	1	2,20	0,58	2,54	1,05	1,96	1,49	0,47
86	2	2,87	0,63	3,05	1,42	2,42	1,63	0,79
87	1	2,79	0,84	2,36	2,25	1,52	0,11	1,41
88	2	2,51	0,54	2,26	1,60	1,72	0,66	1,06
89	1	2,87	0,72	3,11	0,99	2,39	2,12	0,27
90	1	3,05	0,90	2,82	2,58	1,92	0,24	1,68
91	2	2,60	0,75	2,63	0,54	1,88	2,09	(0,21)
92	1	2,80	1,52	2,57	0,62	1,05	1,95	(0,90)
93	1	2,81	0,94	2,78	1,30	1,84	1,48	0,36
94	2	2,60	1,12	2,66	-	1,54	-	-
95	2	2,95	0,73	2,42	2,17	1,69	0,25	1,44
96	2	2,40	0,78	2,50	2,17	1,72	0,33	1,39

Anexo D - Relação dos 96 casos, discriminando o tratamento alocado e as variáveis ultra-sonográficas: extensão do *stent* (Ext), volume do *stent* (VS), volume da luz do *stent* (VL), volume de hiperplasia intimal (VHI) e o percentual de obstrução do volume do *stent* (%OV)

N	GRUPO	Ext	VS	VL	VHI	%OV
1	2	18,17	116,60	53,10	63,50	0,54
2	2	13,07	81,90	58,70	23,20	0,28
3	1	19,33	145,90	134,40	11,50	0,08
4	2	13,37	115,20	84,60	30,60	0,27
5	1	20,33	152,10	97,20	54,90	0,36
6	1	13,70	170,70	142,50	28,20	0,17
7	1	19,60	161,50	86,90	74,60	0,46
8	2	21,60	225,90	89,10	136,80	0,61
9	1	17,93	157,30	68,40	88,90	0,57
10	2	13,33	82,90	56,70	26,20	0,32
11	2	18,60	190,40	152,00	38,40	0,20
12	2	22,67	163,60	120,00	43,60	0,27
13	2	18,57	169,80	101,20	68,60	0,40
14	1	7,90	66,20	43,50	22,70	0,34
15	2	-	-	-	-	-
16	1	17,87	95,90	52,70	43,20	0,45
17	1	23,13	140,30	76,10	64,20	0,46
18	1	19,13	110,20	80,60	29,60	0,27
19	1	15,53	129,70	113,50	16,20	0,12
20	1	23,40	160,90	108,00	52,90	0,33
21	2	17,33	209,70	127,80	81,90	0,39
22	1	14,30	66,40	18,90	47,50	0,72
23	1	19,40	132,50	109,70	22,80	0,17
24	2	18,73	77,60	25,50	52,10	0,67
25	2	19,07	135,20	111,50	23,70	0,18
26	1	17,83	131,30	121,00	10,30	0,08
27	1	19,53	103,70	30,00	73,70	0,71
28	2	18,70	122,00	77,00	45,00	0,37
29	2	19,93	141,20	85,10	56,10	0,40
30	1	18,70	68,30	18,00	50,30	0,74
31	1	13,83	74,20	36,80	37,40	0,50
32	2	18,63	114,40	51,30	63,10	0,55
33	2	13,83	90,40	71,60	18,80	0,21
34	2	19,77	87,40	24,00	63,40	0,73
35	1	18,03	103,40	45,10	58,30	0,56
36	2	18,43	124,50	97,60	26,90	0,22
37	1	14,63	139,00	126,60	12,40	0,09
38	2	17,80	154,80	117,10	37,70	0,24
39	1	-	-	-	-	-
40	1	17,97	158,40	67,60	90,80	0,57
41	2	-	-	-	-	-

Anexo D (continuação)

N	GRUPO	Ext	VS	VL	VHI	%OV
42	1	13,20	94,00	56,70	37,30	0,40
43	1	15,20	140,60	133,30	7,30	0,05
44	2	32,53	180,90	132,60	48,30	0,27
45	2	12,50	77,20	43,90	33,30	0,43
46	2	18,03	116,30	44,50	71,80	0,62
47	2	18,17	154,20	96,60	57,60	0,37
48	1	13,27	71,20	56,50	14,70	0,21
49	2	20,30	118,90	83,40	35,50	0,30
50	2	19,17	220,00	103,60	116,40	0,53
51	2	24,03	149,20	116,20	33,00	0,22
52	2	16,40	165,70	133,00	32,70	0,20
53	1	18,80	130,00	59,20	70,80	0,54
54	1	25,50	134,10	36,50	97,60	0,73
55	1	19,83	126,80	67,70	59,10	0,47
56	2	15,53	111,20	64,50	46,70	0,42
57	1	23,80	162,30	116,60	45,70	0,28
58	2	17,33	133,30	108,80	24,50	0,18
59	2	18,73	147,10	40,10	107,00	0,73
60	2	10,47	83,00	79,10	3,90	0,05
61	2	19,60	270,00	123,50	146,50	0,54
62	1	19,27	190,70	138,30	52,40	0,27
63	2	24,57	302,70	107,10	195,60	0,65
64	1	24,47	167,40	88,50	78,90	0,47
65	1	19,90	101,20	39,50	61,70	0,61
66	1	25,97	140,60	92,20	48,40	0,34
67	1	-	-	-	-	-
68	2	18,23	199,10	143,20	55,90	0,28
69	1	16,90	276,00	179,60	96,40	0,35
70	2	21,87	257,80	84,00	173,80	0,67
71	1	20,33	136,90	72,30	64,60	0,47
72	1	13,67	153,00	136,10	16,90	0,11
73	2	13,03	117,80	64,90	52,90	0,45
74	2	10,40	54,40	22,40	32,00	0,59
75	1	18,07	193,60	100,70	92,90	0,48
76	1	13,47	106,90	62,20	44,70	0,42
77	2	14,63	97,20	29,50	67,70	0,70
78	2	34,13	184,10	73,40	110,70	0,60
79	1	19,60	142,50	65,30	77,20	0,54
80	1	13,17	106,40	56,50	49,90	0,47
81	2	25,57	144,20	51,10	93,10	0,65
82	2	23,03	189,10	107,50	81,60	0,43
83	2	23,57	135,40	103,30	32,10	0,24
84	1	17,30	149,30	91,00	58,30	0,39
85	1	18,70	179,00	55,80	123,20	0,69

Anexo D (conclusão)

N	GRUPO	Ext	VS	VL	VHI	%OV
86	2	13,53	119,40	54,20	65,20	0,55
87	1	23,20	237,30	217,90	19,40	0,08
88	2	25,83	174,20	119,90	54,30	0,31
89	1	8,83	72,90	11,70	61,20	0,84
90	1	22,83	209,70	148,50	61,20	0,29
91	2	19,47	127,80	68,10	59,70	0,47
92	1	18,53	144,20	42,00	102,20	0,71
93	1	19,57	133,10	51,50	81,60	0,61
94	2	-	-	-	-	-
95	2	18,57	126,60	97,70	28,90	0,23
96	2	23,60	218,30	187,10	31,20	0,14

7 REFERÊNCIAS

1. Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P, Fortmann SP, Friedman L, Havlik R, et al. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. *Circulation* 2000;102(25):3137-47.
2. Smith SC, Jr., Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, et al. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines)--executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 2001;37(8):2215-39.
3. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979;301(2):61-8.
4. Detre K, Holubkov R, Kelsey S, Cowley M, Kent K, Williams D, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in 1985-1986 and 1977-1981. The National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. *N Engl J Med* 1988;318(5):265-70.
5. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316(12):701-6.
6. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;331(8):496-501.
7. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331(8):489-95.

8. Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;91(6):1676-88.
9. Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista [homepage]. Central Nacional de Intervenções Cardiovasculares (CENIC): Estatística - Balão vs. stent. [citado em mar 2004]. Disponível em : <http://www.sbhci.org.br>.
10. Greenberg D, Bakhai A, Cohen DJ. Can we afford to eliminate restenosis? Can we afford not to? *J Am Coll Cardiol* 2004;43(4):513-8.
11. Leon MB, Abizaid A, Moses JW, editors. The Cypher stent [monograph on the Internet]. New York: Cardiovascular Research Foundation; 2003 [cited 2004 Mar]. Available from: <http://www.tctmd.com>.
12. Forrester JS, Fishbein M, Helfant R, Fagin J. A paradigm for restenosis based on cell biology: clues for the development of new preventive therapies. *J Am Coll Cardiol* 1991;17(3):758-69.
13. Braden GA, Herrington DM, Downes TR, Kutcher MA, Little WC. Qualitative and quantitative contrasts in the mechanisms of lumen enlargement by coronary balloon angioplasty and directional coronary atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1994;23(1):40-8.
14. Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Popma JJ, Satler LF, Leon MB. Intravascular ultrasound insights into mechanisms of stenosis formation and restenosis. *Cardiol Clin* 1997;15(1):17-29.
15. Hoffmann R, Mintz GS, Popma JJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, et al. Chronic arterial responses to stent implantation: a serial intravascular ultrasound analysis of Palmaz-Schatz stents in native coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(5):1134-9.
16. Nikol S, Huehns TY, Hofling B. Molecular biology and post-angioplasty restenosis. *Atherosclerosis* 1996;123(1-2):17-31.
17. Chandrasekar B, Tanguay JF. Platelets and restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(3):555-62.

18. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, Walley VM, Edwards WD, Schwartz RS, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation* 1999;99(1):44-52.
19. Lefkovits J, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med* 1995;332(23):1553-9.
20. Lopez JA, Dong JF. Structure and function of the glycoprotein Ib-IX-V complex. *Curr Opin Hematol* 1997;4(5):323-9.
21. Kleinman HK, Klebe RJ, Martin GR. Role of collagenous matrices in the adhesion and growth of cells. *J Cell Biol* 1981;88(3):473-85.
22. Kunicki TJ. Platelet membrane glycoproteins and their function: an overview. *Blut* 1989;59(1):30-4.
23. Le Breton H, Plow EF, Topol EJ. Role of platelets in restenosis after percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(7):1643-51.
24. Welt FG, Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(11):1769-76.
25. Farb A, Weber DK, Kolodgie FD, Burke AP, Virmani R. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation* 2002;105(25):2974-80.
26. Inoue T, Uchida T, Yaguchi I, Sakai Y, Takayanagi K, Morooka S. Stent-induced expression and activation of the leukocyte integrin Mac-1 is associated with neointimal thickening and restenosis. *Circulation* 2003;107(13):1757-63.
27. Colombo A, Sangiorgi G. The monocyte: the key in the lock to reduce stent hyperplasia? *J Am Coll Cardiol* 2004;43(1):24-6.
28. Rogers C, Edelman ER, Simon DI. A mAb to the beta2-leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18) reduces intimal thickening after angioplasty or stent implantation in rabbits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(17):10134-9.
29. Biro S, Fu YM, Yu ZX, Epstein SE. Inhibitory effects of antisense oligodeoxynucleotides targeting c-myc mRNA on smooth muscle cell proliferation and migration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90(2):654-8.

30. Batchelor WB, Robinson R, Strauss BH. The extracellular matrix in balloon arterial injury: a novel target for restenosis prevention. *Prog Cardiovasc Dis* 1998;41(1):35-49.
31. Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ. Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(3):528-35.
32. Chung IM, Gold HK, Schwartz SM, Ikari Y, Reidy MA, Wight TN. Enhanced extracellular matrix accumulation in restenosis of coronary arteries after stent deployment. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(12):2072-81.
33. Erbel R, Haude M, Hopp HW, Franzen D, Rupprecht HJ, Heublein B, et al. Coronary-artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. Restenosis Stent Study Group. *N Engl J Med* 1998;339(23):1672-8.
34. Stankovic G, Colombo A, Presbitero P, van den Branden F, Inglese L, Cernigliaro C, et al. Randomized evaluation of polytetrafluoroethylene-covered stent in saphenous vein grafts: the Randomized Evaluation of polytetrafluoroethylene COVERed stent in Saphenous vein grafts (RECOVERS) Trial. *Circulation* 2003;108(1):37-42.
35. Rubartelli P, Niccoli L, Verna E, Giachero C, Zimarino M, Fontanelli A, et al. Stent implantation versus balloon angioplasty in chronic coronary occlusions: results from the GISSOC trial. Gruppo Italiano di Studio sullo Stent nelle Occlusioni Coronariche. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(1):90-6.
36. 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. *Circulation* 2003;108(7):788-94.
37. 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.
38. Schofer J, Schluter 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.

39. Weissman NJ, Wilensky RL, Tanguay JF, Bartorelli AL, Moses J, Williams DO, et al. Extent and distribution of in-stent intimal hyperplasia and edge effect in a non-radiation stent population. *Am J Cardiol* 2001;88(3):248-52.
40. 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(7):798-803.
41. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Song JM, Han KH, Kang DH, et al. Paclitaxel coating reduces in-stent intimal hyperplasia in human coronary arteries: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the Asian Paclitaxel-Eluting Stent Clinical Trial (ASPECT). *Circulation* 2003;107(4):517-20.
42. Garza L, Aude YW, Saucedo JF. Can we prevent in-stent restenosis? *Curr Opin Cardiol* 2002;17(5):518-25.
43. Ho KKL, Sernechia C, Rodriguez O, Chauhan MS, Kuntz RE. Predictors of angiographic restenosis after stenting: pooled analysis of 1197 patient with protocol-mandated angiographic follow-up from 5 randomized trials. *Circulation* 1998;98(suppl I):I-362.
44. Lefkovits J, Topol EJ. Pharmacological approaches for the prevention of restenosis after percutaneous coronary intervention. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;40(2):141-58.
45. Park SW, Lee CW, Kim HS, Lee NH, Nah DY, Hong MK, et al. Effects of cilostazol on angiographic restenosis after coronary stent placement. *Am J Cardiol* 2000;86(5):499-503.
46. Kamishirado H, Inoue T, Mizoguchi K, Uchida T, Nakata T, Sakuma M, et al. Randomized comparison of cilostazol versus ticlopidine hydrochloride for antiplatelet therapy after coronary stent implantation for prevention of late restenosis. *Am Heart J* 2002;144(2):303-8.
47. Serruys PW, Foley DP, Pieper M, Kleijne JA, de Feyter PJ. The TRAPIST Study. A multicentre randomized placebo controlled clinical trial of trapidil for prevention of restenosis after coronary stenting, measured by 3-D intravascular ultrasound. *Eur Heart J* 2001;22(20):1938-47.

48. Kim MH, Cha KS, Han JY, Kim HJ, Kim JS. Effect of antioxidant probucol for preventing stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;57(4):424-8.
49. Tardif JC, Gregoire J, Schwartz L, Title L, Laramée L, Reeves F, et al. Effects of AGI-1067 and probucol after percutaneous coronary interventions. *Circulation* 2003;107(4):552-8.
50. Lee CW, Chae JK, Lim HY, Hong MK, Kim JJ, Park SW, et al. Prospective randomized trial of corticosteroids for the prevention of restenosis after intracoronary stent implantation. *Am Heart J* 1999;138(1 Pt 1):60-3.
51. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Ribichini F, Russo P, Proietti I, et al. Immunosuppressive Therapy for the Prevention of Restenosis after Coronary Artery Stent Implantation (IMPRESS Study). *J Am Coll Cardiol* 2002;40(11):1935-42.
52. Holmes DR, Jr., Savage M, LaBlanche JM, Grip L, Serruys PW, Fitzgerald P, et al. Results of Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* 2002;106(10):1243-50.
53. Rodriguez AE, Alemparte MR, Vigo CF, Pereira CF, Llauro C, Russo M, et al. Pilot study of oral rapamycin to prevent restenosis in patients undergoing coronary stent therapy: Argentina Single-Center Study (ORAR Trial). *J Invasive Cardiol* 2003;15(10):581-4.
54. Tedesco Silva H, Jr., Felipe CR, Machado PG, Garcia R, Motegi S, Hosaka BH, et al. Safety and efficacy of sirolimus in kidney transplant patients and in patients with coronary artery disease undergoing angioplasty. *Transplant Proc* 2003;35(3 Suppl):177S-180S.
55. Brara PS, Moussavian M, Grise MA, Reilly JP, Fernandez M, Schatz RA, et al. Pilot trial of oral rapamycin for recalcitrant restenosis. *Circulation* 2003;107(13):1722-4.
56. SoRelle R. Fish and long-chain omega-3 fatty acids could be lifesavers for diabetic women. *Circulation* 2003;107(15):e9033-5.
57. Kutryk MJ, Foley DP, van den Brand M, Hamburger JN, van der Giessen WJ, deFeyter PJ, et al. Local intracoronary administration of antisense oligonucleotide against c-myc for the prevention of in-stent restenosis: results of the randomized investigation by the Thoraxcenter of antisense DNA using local delivery and IVUS after coronary stenting (ITALICS) trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(2):281-7.

58. Hedman M, Hartikainen J, Syvanne M, Stjernvall J, Hedman A, Kivela A, et al. Safety and feasibility of catheter-based local intracoronary vascular endothelial growth factor gene transfer in the prevention of postangioplasty and in-stent restenosis and in the treatment of chronic myocardial ischemia: phase II results of the Kuopio Angiogenesis Trial (KAT). *Circulation* 2003;107(21):2677-83.
59. Wardeh AJ, Albiero R, Kay IP, Knook AH, Wijns W, Kozuma K, et al. Angiographical follow-up after radioactive "Cold Ends" stent implantation: a multicenter trial. *Circulation* 2002;105(5):550-3.
60. Serruys PW, Sianos G, van der Giessen W, Bonnier HJ, Urban P, Wijns W, et al. Intracoronary beta-radiation to reduce restenosis after balloon angioplasty and stenting; the Beta Radiation In Europe (BRIE) study. *Eur Heart J* 2002;23(17):1351-9.
61. Mudra H, di Mario C, de Jaegere P, Figulla HR, Macaya C, Zahn R, et al. Randomized comparison of coronary stent implantation under ultrasound or angiographic guidance to reduce stent restenosis (OPTICUS Study). *Circulation* 2001;104(12):1343-9.
62. Brito FS, Jr., Caixeta AM, Perin MA, Rati M, Arruda JA, Cantarelli M, et al. Comparison of direct stenting versus stenting with predilatation for the treatment of selected coronary narrowings. *Am J Cardiol* 2002;89(2):115-20.
63. Ijsselmuiden AJ, Tangelder GJ, Cotton JM, Vaijifdar B, Kiemeneij F, Slagboom T, et al. Direct coronary stenting compared with stenting after predilatation is feasible, safe, and more cost-effective in selected patients: evidence to date indicating similar late outcomes. *Int J Cardiovasc Intervent* 2003;5(3):143-50.
64. Hopp HW, Baer FM, Ozbek C, Kuck KH, Scheller B. A synergistic approach to optimal stenting: directional coronary atherectomy prior to coronary artery stent implantation--the AtheroLink Registry. AtheroLink Study Group. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(6):1853-9.
65. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schuhlen H, Neumann FJ, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation* 2001;103(23):2816-21.
66. Kereiakes DJ, Cox DA, Hermiller JB, Midei MG, Bachinsky WB, Nukta ED, et al. Usefulness of a cobalt chromium coronary stent alloy. *Am J Cardiol* 2003;92(4):463-6.

67. Holmes DR, Jr., Vlietstra RE, Smith HC, Vetrovec GW, Kent KM, Cowley MJ, et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol* 1984;53(12):77C-81C.
68. Myler RK, Topol EJ, Shaw RE, Stertz SH, Clark DA, Fishman J, et al. Multiple vessel coronary angioplasty: classification, results, and patterns of restenosis in 494 consecutive patients. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1987;13(1):1-15.
69. Vandormael MG, Deligonul U, Kern MJ, Harper M, Presant S, Gibson P, et al. Multilesion coronary angioplasty: clinical and angiographic follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1987;10(2):246-52.
70. Lambert M, Bonan R, Cote G, Crepeau J, de Guise P, Lesperance J, et al. Multiple coronary angioplasty: a model to discriminate systemic and procedural factors related to restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1988;12(2):310-4.
71. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, Cohen-Bernstein CL, Grosswald R, Liberman HA, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91(4):979-89.
72. Van Belle E, Bauters C, Hubert E, Bodart JC, Abolmaali K, Meurice T, et al. Restenosis rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation* 1997;96(5):1454-60.
73. Savage MP, Fischman DL, Schatz RA, Leon MB, Baim DS, Brinker J, et al. Coronary intervention in the diabetic patient: improved outcome following stent implantation compared with balloon angioplasty. *Clin Cardiol* 2002;25(5):213-7.
74. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(3):584-9.
75. Elezi S, Kastrati A, Pache J, Wehinger A, Hadamitzky M, Dirschinger J, et al. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(7):1866-73.

76. Schofer J, Schluter M, Rau T, Hammer F, Haag N, Mathey DG. Influence of treatment modality on angiographic outcome after coronary stenting in diabetic patients: a controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(6):1554-9.
77. Carrozza JP, Jr., Kuntz RE, Levine MJ, Pomerantz RM, Fishman RF, Mansour M, et al. Angiographic and clinical outcome of intracoronary stenting: immediate and long-term results from a large single-center experience. *J Am Coll Cardiol* 1992;20(2):328-37.
78. Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Bucher TA, et al. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997;95(6):1366-9.
79. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation* 2003;108(12):1527-32.
80. Friedman RJ, Stemerman MB, Wenz B, Moore S, Gaudie J, Gent M, et al. The effect of thrombocytopenia on experimental arteriosclerotic lesion formation in rabbits. Smooth muscle cell proliferation and re-endothelialization. *J Clin Invest* 1977;60(5):1191-201.
81. Sobel BE. Acceleration of restenosis by diabetes: pathogenetic implications. *Circulation* 2001;103(9):1185-7.
82. Frystyk J, Ledet T, Moller N, Flyvbjerg A, Orskov H. Cardiovascular disease and insulin-like growth factor I. *Circulation* 2002;106(8):893-5.
83. Nabel EG, Shum L, Pompili VJ, Yang ZY, San H, Shu HB, et al. Direct transfer of transforming growth factor beta 1 gene into arteries stimulates fibrocellular hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90(22):10759-63.
84. Takagi T, Akasaka T, Yamamuro A, Honda Y, Hozumi T, Morioka S, et al. Troglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: a serial intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(5):1529-35.
85. Takagi T, Yamamuro A, Tamita K, Yamabe K, Katayama M, Mizoguchi S, et al. Pioglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes mellitus: an intravascular ultrasound scanning study. *Am Heart J* 2003;146(2):E5.

86. Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ, Ellis SG, Ducas J, Kramer JH, et al. Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in Stenting Investigators. *N Engl J Med* 1999;341(5):319-27.
87. Marso SP, Lincoff AM, Ellis SG, Bhatt DL, Tanguay JF, Kleiman NS, et al. Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus: results of the EPISTENT (Evaluation of platelet IIb/IIIa inhibitor for stenting trial) diabetic substudy. *Circulation* 1999;100(25):2477-84.
88. Acute platelet inhibition with abciximab does not reduce in-stent restenosis (ERASER study). The ERASER Investigators. *Circulation* 1999;100(8):799-806.
89. Collier BS, Peerschke EI, Scudder LE, Sullivan CA. A murine monoclonal antibody that completely blocks the binding of fibrinogen to platelets produces a thrombasthenic-like state in normal platelets and binds to glycoproteins IIb and/or IIIa. *J Clin Invest* 1983;72(1):325-38.
90. Knight DM, Wagner C, Jordan R, McAleer MF, DeRita R, Fass DN, et al. The immunogenicity of the 7E3 murine monoclonal Fab antibody fragment variable region is dramatically reduced in humans by substitution of human for murine constant regions. *Mol Immunol* 1995;32(16):1271-81.
91. Tcheng JE, Ellis SG, George BS, Kereiakes DJ, Kleiman NS, Talley JD, et al. Pharmacodynamics of chimeric glycoprotein IIb/IIIa integrin antiplatelet antibody Fab 7E3 in high-risk coronary angioplasty. *Circulation* 1994;90(4):1757-64.
92. Collier BS. Potential non-glycoprotein IIb/IIIa effects of abciximab. *Am Heart J* 1999;138(1 Pt 2):S1-5.
93. Sajid M, Stouffer GA. The role of alpha(v)beta3 integrins in vascular healing. *Thromb Haemost* 2002;87(2):187-93.
94. Tam SH, Sassoli PM, Jordan RE, Nakada MT. Abciximab (ReoPro, chimeric 7E3 Fab) demonstrates equivalent affinity and functional blockade of glycoprotein IIb/IIIa and alpha(v)beta3 integrins. *Circulation* 1998;98(11):1085-91.
95. Schwarz M, Nordt T, Bode C, Peter K. The GP IIb/IIIa inhibitor abciximab (c7E3) inhibits the binding of various ligands to the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18, alphaMbeta2). *Thromb Res* 2002;107(3-4):121-8.

96. Tschoepe D, Roesen P, Esser J, Schwippert B, Nieuwenhuis HK, Kehrel B, et al. Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus. *Semin Thromb Hemost* 1991;17(4):433-8.
97. Colwell JA, Nesto RW. The platelet in diabetes: focus on prevention of ischemic events. *Diabetes Care* 2003;26(7):2181-8.
98. Plutzky J. Peroxisome proliferator-activated receptors as therapeutic targets in inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(10):1764-6.
99. Vlassara H, Fuh H, Makita Z, Krungkrai S, Cerami A, Bucala R. Exogenous advanced glycosylation end products induce complex vascular dysfunction in normal animals: a model for diabetic and aging complications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89(24):12043-7.
100. Howard BV, Rodriguez BL, Bennett PH, Harris MI, Hamman R, Kuller LH, et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular disease: Writing Group I: epidemiology. *Circulation* 2002;105(18):e132-7.
101. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100(10):1134-46.
102. Stout RW, Bierman EL, Ross R. Effect of insulin on the proliferation of cultured primate arterial smooth muscle cells. *Circ Res* 1975;36(2):319-27.
103. Takagi T, Yoshida K, Akasaka T, Kaji S, Kawamoto T, Honda Y, et al. Hyperinsulinemia during oral glucose tolerance test is associated with increased neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in nondiabetic patients: a serial intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3):731-8.
104. Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(5):1103-15.
105. Labinaz M, Madan M, O'Shea JO, Kilaru R, Chin W, Pieper K, et al. Comparison of one-year outcomes following coronary artery stenting in diabetic versus nondiabetic patients (from the Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor With Integrilin Therapy [ESPRIT] Trial). *Am J Cardiol* 2002;90(6):585-90.

106. Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C, Blasini R, Hadamitzky M, Mehilli J, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(4):915-21.
107. Topol EJ, Califf RM, Weisman HF, Ellis SG, Tcheng JE, Worley S, et al. Randomised trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: results at six months. The EPIC Investigators. *Lancet* 1994;343(8902):881-6.
108. Kleiman NS, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Miller DP, Aguirre FV, Anderson KM, et al. Diabetes mellitus, glycoprotein IIb/IIIa blockade, and heparin: evidence for a complex interaction in a multicenter trial. EPILOG Investigators. *Circulation* 1998;97(19):1912-20.
109. Roffi M, Moliterno DJ, Meier B, Powers ER, Grines CL, DiBattiste PM, et al. Impact of different platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors among diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention: : Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcomes Trial (TARGET) 1-year follow-up. *Circulation* 2002;105(23):2730-6.
110. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001;103(4):604-16.
111. Wilensky RL, Tanguay JF, Ito S, Bartorelli AL, Moses J, Williams DO, et al. Heparin infusion prior to stenting (HIPS) trial: final results of a prospective, randomized, controlled trial evaluating the effects of local vascular delivery on intimal hyperplasia. *Am Heart J* 2000;139(6):1061-70.
112. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346(23):1773-80.
113. Mehran R, Mintz GS, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Brahim A, et al. Validation of the in vivo intravascular ultrasound measurement of in-stent neointimal hyperplasia volumes. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(3):794-9.
114. Hoffmann R, Jansen C, Konig A, Haager PK, Kerckhoff G, vom Dahl J, et al. Stent design related neointimal tissue proliferation in human coronary arteries; an intravascular ultrasound study. *Eur Heart J* 2001;22(21):2007-14.

115. Kastrati A, Schomig A, Elezi S, Schuhlen H, Wilhelm M, Dirschinger J. Interlesion dependence of the risk for restenosis in patients with coronary stent placement in in multiple lesions. *Circulation* 1998;97(24):2396-401.
116. Hoffmann R, Mintz GS, Reineke T, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, et al. Lesion-to-lesion relationship of the restenosis process after placement of coronary stents. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;51(3):266-72.
117. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996;94(8):1818-25.
118. Cadroy Y, Bossavy JP, Thalamas C, Sagnard L, Sakariassen K, Boneu B. Early potent antithrombotic effect with combined aspirin and a loading dose of clopidogrel on experimental arterial thrombogenesis in humans. *Circulation* 2000;101(24):2823-8.
119. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;339(23):1665-71.
120. DiPerri T, Pasini FL, Frigerio C, Blardi P, Centini F, Messa GL, et al. Pharmacodynamics of ticlopidine in man in relation to plasma and blood cell concentration. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;41(5):429-34.
121. Steinhubl SR, Ellis SG, Wolski K, Lincoff AM, Topol EJ. Ticlopidine pretreatment before coronary stenting is associated with sustained decrease in adverse cardiac events: data from the Evaluation of Platelet Iib/IIIa Inhibitor for Stenting (EPISTENT) Trial. *Circulation* 2001;103(10):1403-9.
122. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet Iib/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1998;352(9122):87-92.
123. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *Jama* 2002;288(19):2411-20.

124. Ledru F, Ducimetiere P, Battaglia S, Courbon D, Beverelli F, Guize L, et al. New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: insights from an angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(6):1543-50.
125. Kornowski R, Mintz GS, Abizaid A, Leon MB. Intravascular ultrasound observations of atherosclerotic lesion formation and restenosis in patients with diabetes mellitus. *Int J Cardiovasc Intervent* 1999;2(1):13-20.
126. Abizaid A, Costa MA, Blanchard D, Albertal M, Eltchaninoff H, Guagliumi G, et al. Sirolimus-eluting stents inhibit neointimal hyperplasia in diabetic patients. Insights from the RAVEL Trial. *Eur Heart J* 2004;25(2):107-12.
127. Moussa I, Leon MB, Baim DS, O'Neill WW, Popma JJ, Buchbinder M, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (SIROlimUS-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation* 2004;109(19):2273-8.
128. Lincoff AM. Important triad in cardiovascular medicine: diabetes, coronary intervention, and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade. *Circulation* 2003;107(11):1556-9.
129. Sousa JE, Serruys PW, Costa MA. New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: Part I. *Circulation* 2003;107(17):2274-9.
130. Sousa JE, Serruys PW, Costa MA. New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: Part II. *Circulation* 2003;107(18):2383-9.
131. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001;104(17):2007-11.
132. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350(3):221-31.
133. Hoffmann R, Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Leon MB. Intimal hyperplasia thickness at follow-up is independent of stent size: a serial intravascular ultrasound study. *Am J Cardiol* 1998;82(10):1168-72.