

Fernando Stuchi Devito

**Análise comparativa da hiperplasia intimal após o implante de *stents*
com e sem sirolimus em artérias coronárias de pequeno calibre**

Tese apresentada ao Departamento de Cardio-Pneumologia da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para a
obtenção de Título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Moraes Rego Sousa

SÃO PAULO

2005

FICHA CATALOGRÁFICA

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

©reprodução autorizada pelo autor

Devito, Fernando Stuchi

Análise comparativa da hiperplasia intimal após o implante de *stents* com e sem sirolimus em artérias coronárias de pequeno calibre / Fernando Stuchi
Devito. -- São Paulo, 2005.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da

Universidade de São Paulo.

Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: José Eduardo Moraes Rego Sousa.

Descritores: 1.IMPLANTE DE PRÓTESE/métodos 2.SIROLIMUS/uso terapêutico 3.VASOS CORONÁRIOS/patologia 4.ESTUDO COMPARATIVO 5.CORONARIOPATIA

UISP/FM/SBD-077/05

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais,

Oswaldo e Ana Darci,

que entre tanto, ensinaram-me com o exemplo,

a grandeza de uma vida de doação e amor,

o amor incondicional,

que só os pais sabem-se capazes.

À minha querida esposa,

Luciana,

esteio e inspiração constantes,

por todos os momentos,

pelo amor,

pela graça do convívio, que me fortalece e me faz mais digno.

Às minhas amadas filhas,

Beatriz e Letícia,

sem as quais,

simplesmente,

nada teria sentido.

Ao Prof. Dr. Eduardo Moraes Rego Sousa,

Pioneiro e Líder da Cardiologia Intervencionista no País.

Pela preciosa contribuição na minha formação profissional, ética e moral.

Pela generosidade

com que possibilitou todo o desenvolvimento deste trabalho.

O privilégio de ser seu aluno é eterna referência na minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Amanda Moraes Rego Sousa, sempre presente em todas as etapas da minha formação em Cardiologia, com apoio, dedicação e incentivo incondicionais, dando-me o privilégio do desenvolvimento pessoal e científico à luz da sua inteligência, do seu conhecimento e do seu entusiasmo contagiante. A minha gratidão é pura admiração.

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 colaboração na realização dos procedimentos intervencionistas, fundamentais para a concretização desta Tese, e acima de tudo, pela amizade que transcendeu os limites do convívio profissional e enriqueceu os bons momentos de aprendizado ao longo de cada etapa da minha vida na Cardiologia Intervencionista.

Aos Drs. Ana Cristina Seixas, Andréa Sousa Abizaid, Áurea Chaves, Ibraim Pinto, Luiz Fernando Tanajura e Marinella Centemero, médicos da Seção de Angioplastia Coronária do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela compreensão, amizade e colaboração neste projeto.

Ao Prof. Dr. Eulógio Martinez, Prof. Dr. Luiz Antônio Machado e Prof. Dr. Alexandre Abizaid, membros da banca de qualificação, pelas valiosas contribuições para a redação final desta tese.

Ao Prof. Dr. Carlos Pedra, Prof. Dr. César Esteves e Prof. Dr. Sérgio Braga, pela amizade e incentivo à realização desta tese.

Aos médicos residentes do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, em especial ao Dr. Carlos Eduardo Faria Silva, Dr. Eduardo José Pereira Ferreira e Dr. Vinícius Daher, pela disponibilidade e cooperação no desenvolvimento deste trabalho.

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

Ao corpo da Enfermagem do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, em especial às enfermeiras Irian Cunha, Jane dos Santos, 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 Janeide dos Santos pela atenção e incentivo constantes.

À Secretária Maria do Carmo, e a todos os colegas do Hospital São Domingos em Catanduva, pelo incentivo e colaboração para a concretização deste trabalho.

Enfim, a todos os pacientes, médicos e funcionários do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, que colaborando com este estudo, ensinaram-me a importância do trabalho em equipe para a consolidação dos projetos da nossa Vida.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Resumo

Summary

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 01 |
| 1.1 Intervenção coronária percutânea - a expansão das indicações e as limitações..... | 02 |
| 1.2 Reestenose coronária..... | 03 |
| 1.2.1 Patogênese da reestenose intra- <i>stent</i> | 06 |
| 1.2.2 Componentes mecânicos..... | 07 |
| 1.2.3 O diâmetro de referência do vaso como preditor de estenose..... | 09 |
| 1.2.3.1 Porque os vasos pequenos apresentam maior reestenose..... | 10 |
| 1.3 Resultados dos <i>stents</i> nos vasos pequenos..... | 12 |
| 1.4 Prevenção da reestenose intra- <i>stent</i> nos vasos pequenos..... | 15 |
| 1.4.1 Intervenções farmacológicas..... | 16 |
| 1.4.2 Evoluções estruturais dos <i>stents</i> | 18 |
| 1.4.3 Aspectos relacionados à técnica do implante..... | 20 |
| 1.5 <i>Stents</i> liberadores de sirolimus..... | 22 |
| 1.5.1 <i>Sirolimus</i> - Mecanismo de ação..... | 22 |
| 1.5.2 Estudos clínicos com o <i>stent</i> com sirolimus..... | 23 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1.5.2.1 | Análise de sub-grupos com vasos pequenos | 26 |
| 1.6 | Objetivos..... | 29 |
| 1.6.1 | Objetivo primário..... | 29 |
| 1.6.2 | Objetivos secundários..... | 29 |
| 1.6.2.1 | Ultra-sonográficos..... | 29 |
| 1.6.2.2 | Angiográficos (angiografia quantitativa)..... | 30 |
| 1.6.2.3 | Clínicos..... | 30 |
| 2 | CASUÍSTICA E MÉTODOS..... | 31 |
| 2.1 | Casuística..... | 32 |
| 2.1.1 | CrITÉRIOS de inclusÃO..... | 32 |
| 2.1.2 | CrITÉRIOS de exclusÃO..... | 33 |
| 2.2 | Métodos..... | 34 |
| 2.2.1 | Tipo e desenho do estudo..... | 35 |
| 2.2.2 | Principais características dos <i>stents</i> Cypher® e Pixel®..... | 36 |
| 2.2.3 | Estratégia do implante do <i>stent</i> | 38 |
| 2.2.4 | Protocolo da avaliação angiográfica e ultra-sonográfica tardias..... | 41 |
| 2.2.5 | Análise angiográfica quantitativa..... | 41 |
| 2.2.6 | Análise ultra-sonográfica..... | 45 |
| 2.2.7 | Definições..... | 50 |
| 2.2.8 | Análise estatística..... | 51 |
| 3 | RESULTADOS..... | 53 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 3.1 | Características clínicas..... | 54 |
| 3.2 | Características angiográficas..... | 56 |
| 3.3 | Características do procedimento..... | 57 |
| 3.4 | Análise da angiografia coronária quantitativa <i>off line</i> | 61 |
| 3.4.1 | Análise do segmento do vaso-alvo..... | 64 |
| 3.5 | Análise do ultra-som intracoronário..... | 67 |
| 3.5.1 | Análise do ultra-som nas bordas dos <i>stents</i> | 72 |
| 3.6 | Evolução clínica hospitalar e tardia..... | 73 |
| 4 | DISCUSSÃO | 76 |
| 4.1 | Considerações relacionadas à casuística..... | 77 |
| 4.1.1 | Aspectos clínicos..... | 77 |
| 4.2 | Considerações relacionadas à inclusão e ao desenho..... | 78 |
| 4.2.1 | A definição de vaso de pequeno calibre..... | 78 |
| 4.2.2 | A escolha da prótese controle..... | 79 |
| 4.3 | Aspectos técnicos..... | 81 |
| 4.3.1 | Implante direto..... | 81 |
| 4.3.2 | Pós-dilatação com altas pressões..... | 82 |
| 4.3.3 | Número de próteses..... | 82 |
| 4.3.4 | Protocolo medicamentoso adjunto..... | 83 |
| 4.4 | Achados da angiografia coronária quantitativa <i>off line</i> | 84 |
| 4.5 | Achados do ultra-som..... | 85 |
| 4.6 | Desempenho dos <i>stents</i> não recobertos..... | 87 |
| 4.7 | Desempenho dos <i>stents</i> com sirolimus..... | 89 |

| | |
|--|------------|
| 4.8 Aspectos técnicos relevantes para a obtenção de bons resultados..... | 90 |
| 4.9 A perda tardia e a reestenose..... | 93 |
| 4.10 Resultados clínicos..... | 95 |
| 4.11 Limitações..... | 96 |
| 4.12 Implicações clínicas..... | 97 |
| 5 CONCLUSÕES..... | 98 |
| 6 ANEXOS..... | 101 |
| 6.1 Anexo A..... | 102 |
| 6.2 Anexo B..... | 107 |
| 6.3 Anexo C..... | 109 |
| 6.4 Anexo D..... | 111 |
| 6.5 Anexo E..... | 112 |
| 7 REFERÊNCIAS..... | 113 |

Lista de abreviaturas

AL= Área da luz arterial

AHI= Área de hiperplasia intimal

AV= Área do vaso

AS= Área do *stent*

CD= Artéria coronária direita

CX= Artéria coronária circunflexa

DA= Artéria descendente anterior

DG= Artéria diagonal

DAC= Doença arterial coronária

DML= Diâmetro mínimo da luz

DR= Diâmetro de referência

ECM= Eventos cardíacos maiores

EP= Erro padrão

EL= Extensão da lesão

ES= Extensão do *stent*

FE= Fração de ejeção

GA= Ganho agudo

ICP= Intervenção coronária percutânea

MG= Artéria marginal

PMI= Pressão máxima de insuflação do balão

PT= Perda tardia

%OS= Porcentual de obstrução do *stent*

RLA= Revascularização da lesão-alvo

RM= Revascularização miocárdica

RVA= Revascularização do vaso-alvo

SLE= Sobrevivência livre de eventos

VHI= Volume de hiperplasia intimal

RESUMO

Devito FS. *Análise comparativa da hiperplasia intimal após o implante de stents com e sem sirolimus em artérias coronárias de pequeno calibre* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2005.

FUNDAMENTOS: A reestenose após intervenção coronária percutânea é maior nos pacientes com vasos de pequeno calibre em comparação aos vasos grandes. Os *stents* com sirolimus demonstraram importante redução da reestenose em vasos maiores que 3,0mm. O desempenho destes *stents* nos vasos pequenos deve ser investigado. **MATERAIS E MÉTODOS:** O propósito deste estudo foi avaliar a redução do volume de hiperplasia intimal após angioplastia com *stents* com sirolimus (Cypher®) comparados com os *stents* não recobertos de estrutura metálica fina (Pixel®), em pacientes com vasos pequenos. Oitenta pacientes com doença arterial coronária foram prospectivamente incluídos em duas séries consecutivas de tratamento, sendo a primeira empregando *stents* com sirolimus (50) e a segunda *stents* não recobertos de estrutura metálica fina (30). Os resultados foram: menor porcentual de obstrução da prótese através da análise volumétrica do ultrassom intracoronário [5,0% (EP=0,77) *versus* 39,0% (EP=4,72), $p<0,001$], menor perda tardia intra-*stent* [0,25mm (EP=0,03) *versus* 1,11mm (EP=0,13), $p<0,001$] e no segmento do vaso-alvo [0,30mm (EP=0,04) *versus* 0,83mm (EP=0,11), $p<0,001$], e também menor reestenose intra-*stent* (0% *versus* 33,3%, $p<0,001$) e no segmento do vaso (4% *versus* 36,7%, $p<0,001$) com os *stents* com sirolimus. A sobrevivência livre de eventos aos oito meses de evolução foi de 96% com os *stents* com sirolimus *versus* 86,7% com os *stents* não recobertos ($p=0,190$). **CONCLUSÃO:** Os pacientes com vasos de pequeno calibre após o implante de *stents* com sirolimus evoluem com menor hiperplasia intimal (menor porcentual de obstrução intra-*stent* e menor perda tardia) do que quando são utilizados *stents* não recobertos de estrutura metálica fina. Isto resulta em redução significativa da reestenose angiográfica aos oito meses de evolução.

SUMMARY

Devito, FS. *Intimal hiperplasia analysis in patients with small vessels after coronary artery stenting with sirolimus-eluting stents or thin-strut-thickness stents* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2005.

BACKGROUND: Patients with small vessels treated with percutaneous coronary interventions are at high risk of restenosis. Sirolimus-eluting stents has proved safety and effectiveness in reducing restenosis in large vessels. The outcomes after sirolimus-eluting stents in small vessels have not been adequately investigated. **METHODS:** We conducted a prospective study in 80 patients with small vessels treated with percutaneous intervention with sirolimus-eluting stents (Cypher™) compared to thin-strut-thickness stents (Pixel™). The primary end point was the reduction in intimal hyperplasia volume after coronary stenting accessed by intravascular ultrasound. **OUTCOMES:** the use of sirolimus-eluting stents compared with the use of the thin-strut-thickness stents reduced in-stent obstruction as a percent of volume [5,0% (EP=0,77) versus 39,0% (EP=4,72), $p<0,001$], in-stent late-loss [0,25mm (EP=0,03) versus 1,11mm (EP=0,13), $p<0,001$], in-segment late-loss [0,30mm (EP=0,04) versus 0,83mm (EP=0,11), $p<0,001$], and in-stent and in-segment restenosis [0% versus 33,3%, ($p<0,001$); 4% versus 36,7%, $p<0,001$], respectively]. The event-free-survival at 8 months was 96% for sirolimus-eluting stents and 86,7% for the thin-strut-thickness stents ($p=0,190$). **CONCLUSIONS:** In this study, the use of sirolimus eluting stents in patients with small vessels reduce intimal hyperplasia, in-stent and in-segment late-loss, and in-stent and in-segment restenosis in comparison to thin-strut-thickness stents.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Intervenção coronária percutânea - a expansão das indicações e as limitações

Desde a primeira angioplastia coronária percutânea realizada por Gruentzig em 1977 ^{1, 2}, o tratamento percutâneo da doença arterial coronária vem apresentando contínuo aprimoramento técnico, com crescente expansão das indicações e ao mesmo tempo, significativa melhora de resultados ³⁻⁶.

Há mais de dez anos, os *stents* coronários consolidaram-se como estratégia segura e eficaz de dilatação coronária ⁷. Com o aperfeiçoamento da técnica de implante proveniente de importantes conhecimentos adquiridos com o ultra-som intracoronário e a sistematização da associação medicamentosa anti-plaquetária adjunta, houve drástica redução da trombose da prótese e das possíveis complicações hemorrágicas decorrentes da anticoagulação prolongada ⁸⁻¹². Atualmente, os *stents* coronários são utilizados em cerca de 90% dos procedimentos de revascularização coronária percutânea no mundo, incluindo-se a América Latina e o Brasil ¹³⁻¹⁴.

A maior limitação da intervenção coronária percutânea (ICP) encontra-se na possibilidade de recorrência da lesão coronária previamente tratada ^{7,15,16}. Apesar das endopróteses terem reduzido de forma significativa este fenômeno, a reestenose intra-*stent* apresenta importante impacto clínico, sobretudo pela necessidade de nova revascularização, especialmente nos subgrupos de pacientes nos quais esta incidência é mais elevada ^{17,18}.

Os pacientes com vasos de pequeno calibre enquadram-se nesta situação. Frequentemente associados à presença de diabetes melito e à doença

coronária difusa, este sub-grupo, ainda em nossos dias, constitui um cenário desafiador à revascularização percutânea devido às altas taxas de reestenose no seguimento tardio ¹⁹⁻²³.

Além disto, os pacientes com vasos pequenos, nem sempre considerados para o tratamento endovascular, já representam hoje um grande contingente dos procedimentos intervencionistas, correspondendo até a 40% das intervenções de revascularização percutânea ^{24,25}.

1.2 Reestenose coronária

A reestenose coronária é definida pela verificação de uma lesão obstrutiva superior a 50% na angiografia de seguimento, no local tratado previamente ²⁶. Quando a reestenose angiográfica acompanha-se de manifestações clínicas, e/ou da presença de isquemia miocárdica, os pacientes são rotulados como portadores de reestenose clínica, e em geral necessitam de nova revascularização da lesão-alvo ²⁷⁻²⁸.

A reestenose *intra-stent* é definida tanto pela presença de lesão obstrutiva superior a 50% à altura da endoprótese, quanto nas suas margens, quer seja nos 5mm proximais e/ou nos 5mm distais, o que conjuntamente denomina-se segmento do vaso-alvo ²⁹.

Apesar desta definição chamada binária, a reestenose também pode ser avaliada por uma variável contínua, como a medida da hiperplasia intimal, obtida tanto pela angiografia quantitativa, quanto pelo ultra-som intracoronário. A perda luminal no interior do *stent*, obtida pela diferença entre os diâmetros

mínimos da luz imediatamente após o procedimento e na fase tardia, é uma medida angiográfica da hiperplasia intimal intra-*stent*. Nos pacientes com vasos pequenos e após angioplastia com balão, ela varia na literatura de 0,22mm a 0,67mm, sendo após o implante de *stents*, de 0,51mm a 1,12 mm³⁰⁻⁴¹. Já, a análise volumétrica pelo ultra-som intracoronário pode mensurar de forma ainda mais precisa essa quantidade de hiperplasia após o implante dos *stents*. No seguimento de seis a oito meses, estas endopróteses apresentam porcentual de obstrução do volume da luz pela neoíntima de 20% a 40%, sendo que até o momento há pouca informação sobre esta variável nos pacientes com vasos pequenos⁴³⁻⁴⁵.

De forma geral, os fatores predisponentes à reestenose podem ser relacionados ao paciente (diabetes melito, angina instável ou insuficiência renal crônica em hemodiálise); ao vaso ou à lesão-alvo (tamanho do vaso, extensão da lesão, localização ostial da lesão e oclusão do vaso); à prótese ou à técnica de implante (espessura e desenho das hastes, implante direto ou não, pressões de liberação); ou ainda ao resultado do procedimento (utilização de múltiplos *stents* e diâmetro mínimo da luz após o procedimento)⁴⁶⁻⁴⁸.

Apesar da incidência de reestenose intra-*stent* situar-se de forma geral ao redor de 15 a 30% aos seis meses de evolução, dependendo das variáveis envolvidas, este intervalo pode ser ainda mais amplo. Por exemplo, um paciente não diabético, com lesão primária, focal e em vaso grande, pode ter probabilidade de reestenose inferior a 10% e, em outro extremo, um paciente diabético, com reestenose intra-*stent* do tipo proliferativa em um vaso de pequeno calibre, apresenta uma chance de recorrência superior a 50%.

Vale ressaltar que os principais preditores de reestenose após *stents*, como o diabetes, a extensão da lesão-alvo e o tamanho do vaso exibem ainda efeito de interação, e esta deve ser uma importante consideração nas indicações rotineiras das intervenções coronárias (tabela 1) ⁴⁶.

Tabela 1 – Incidências esperadas de reestenose coronária após o implante de *stents* sem medicamentos*. Adaptado de Ho et al ⁴⁶

| | | Extensão da lesão Diâmetro da prótese | 10mm | 15mm | 20mm | 25mm |
|---------------|-------|--|------|------|------|------|
| | | | | | | |
| Não-diabético | 2,5mm | | 27% | 30% | 33% | 37% |
| | 3,0mm | | 17% | 19% | 22% | 25% |
| | 3,5mm | | 10% | 12% | 14% | 16% |
| | 4,0mm | | 6% | 7% | 8% | 10% |
| Diabético | 2,5mm | | 35% | 39% | 43% | 46% |
| | 3,0mm | | 23% | 26% | 30% | 33% |
| | 3,5mm | | 15% | 17% | 19% | 22% |
| | 4,0mm | | 9% | 10% | 12% | 14% |

DML=Diâmetro mínimo da luz; ICP= intervenção coronária percutânea;

1.2.1 Patogênese da reestenose

A recorrência da obstrução no processo de cicatrização após a ICP, como demonstram os estudos histopatológicos, e aqueles *in vivo*, por meio do ultra-som intracoronário, envolvem três mecanismos básicos: retração aguda elástica, remodelamento negativo crônico do vaso e a hiperplasia intimal ⁴⁹.

Este complexo processo de cicatrização é a resposta reparativa do vaso ao trauma da dilatação da lesão pelo instrumental. Inicia-se logo após o dano endotelial, com a exposição das camadas mais profundas do vaso. Conseqüentemente desencadeiam-se a ativação, a adesão e a agregação plaquetárias, com a formação de trombo mural, sinalizando a primeira etapa da cicatrização. Nos dias subseqüentes, ocorre o recrutamento de neutrófilos e macrófagos, predominando intensa reação inflamatória ⁵⁰.

No primeiro mês após a dilatação, seguem-se reações moleculares envolvendo diversos mediadores, como citocinas e fatores de crescimento, com grande estímulo à migração e proliferação de células da camada muscular e à síntese de matriz extracelular. Este processo tem efeito máximo entre o terceiro e o sexto mês, quando em geral se consolida a reparação do local tratado ⁵¹. O resultado é uma neoíntima composta de matriz extracelular, macrófagos e principalmente células da musculatura lisa, podendo este processo, na dependência da magnitude da resposta, levar a um estreitamento significativo da luz arterial, o que configura a reestenose (figura 1) ⁵².

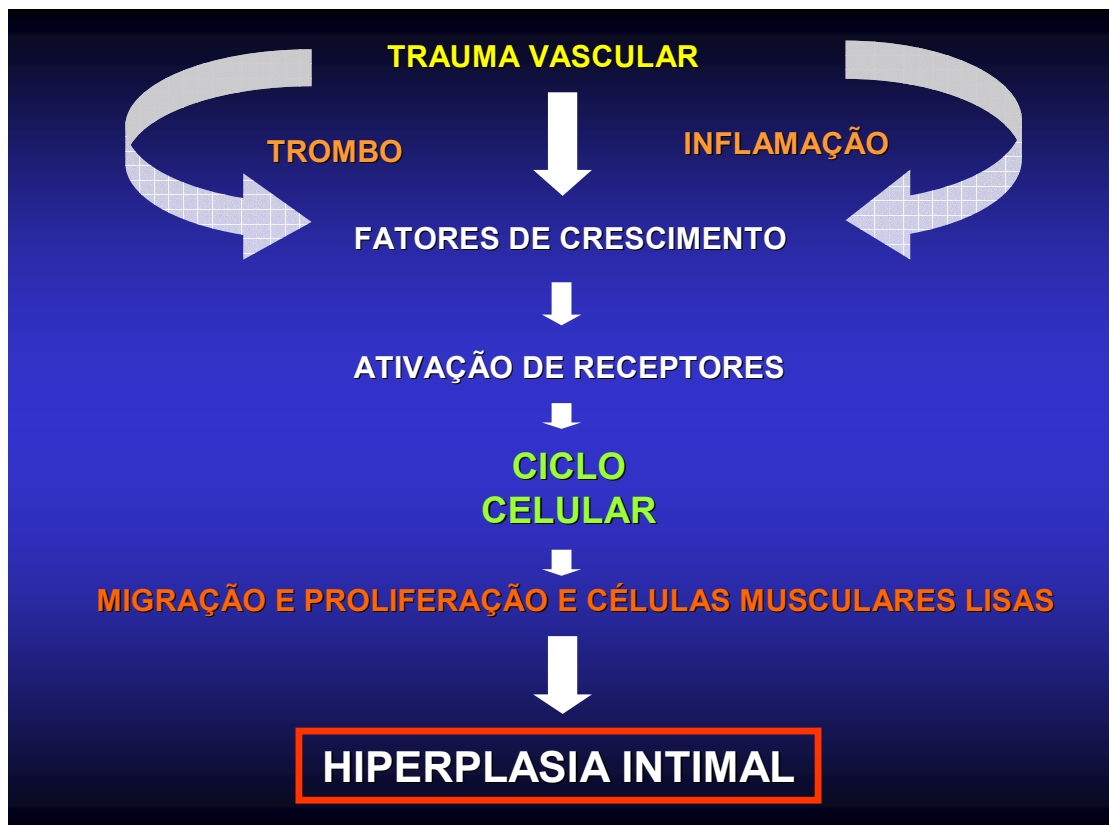


Figura 1 - Visão integrada da fisiopatogenia da reestenose coronária.

1.2.2 Componentes mecânicos

Os *stents* coronários, promovendo a sustentação mecânica continuada da parede do vaso, praticamente eliminam a retração elástica e o remodelamento crônico, principais mecanismos de reestenose após angioplastia com balão. De fato, na evolução após a dilatação com o balão, os componentes mecânicos são responsáveis por 70% da redução da área luminal. Já, quando comparada à do balão, a resposta de hiperplasia observada com os *stents* é mais intensa, uma vez que as próteses, para serem implantadas causam um maior dano à parede vascular e, com isto, uma

resposta reparativa mais acentuada ⁵². Contudo, devido ao maior ganho luminal agudo promovido pelas endopróteses, esta hiperplasia é relativamente mais bem acomodada no interior da luz vascular do que quando se atua com o balão. Esta é a razão da menor reestenose com os *stents*.

Assim, a reestenose intra-*stent* é praticamente devida à formação de tecido cicatricial, ou seja, à hiperplasia intimal (figura 2).

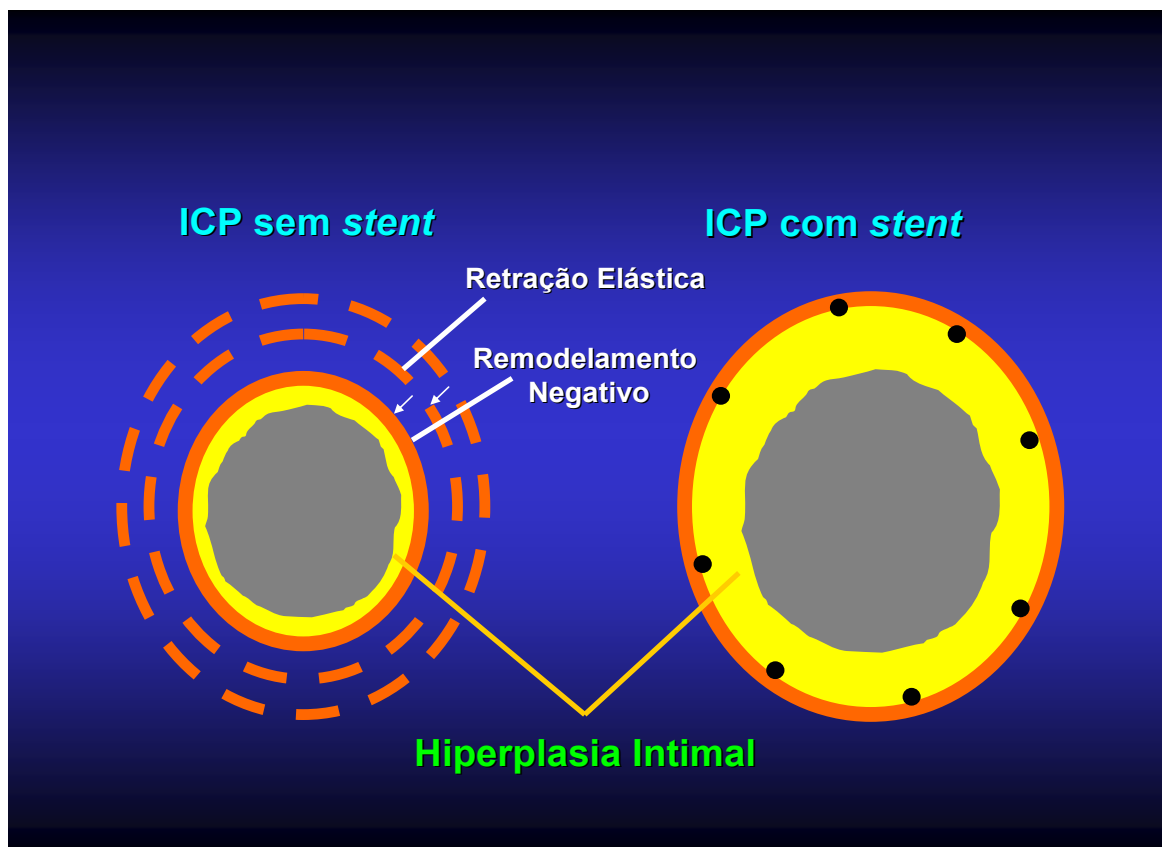


Figura 2 - Representação esquemática de dois cortes transversais do vaso evidenciando os mecanismos responsáveis pela reestenose, com o balão à esquerda e o *stent* à direita. Após o balão, a reestenose é devida ao remodelamento negativo, retração elástica e hiperplasia intimal. Após o *stent* o único mecanismo responsável pela reestenose é a hiperplasia intimal.

1.2.3 O diâmetro de referência do vaso como preditor de reestenose

Os *stents* foram inicialmente investigados comparativamente ao balão em dois estudos randomizados, BENESTENT I e STRESS I, em que se demonstrou a redução da reestenose angiográfica no tratamento com as endopróteses, de 32% para 22% ($p < 0,05$) e de 42% para 31% ($p < 0,05$), respectivamente ^{8,9}.

Apesar de delineado para pacientes com vasos grandes pela avaliação visual da angiografia, em uma sub-análise do estudo STRESS I, encontramos 331 pacientes com vasos de diâmetro de referência inferior a 3.0mm [média dos diâmetros = 2.69mm (DP=0.2mm)], considerados de pequeno calibre. Comparada com o balão, a endoprótese também demonstrou benefício neste subgrupo (34% de reestenose *versus* 55%; $p < 0.001$), mas os vasos pequenos foram identificados como preditores independentes da recorrência da lesão ⁵³. Em análise semelhante do estudo BENESTENT I, encontrou-se no decréscimo do tamanho o vaso uma variável contínua de risco para revascularização da lesão-alvo (RLA) e eventos cardíacos maiores (ECM), tanto no grupo do balão, como no grupo do *stent*. A partir de então, uma série de estudos documentou estes mesmos fatos ⁵⁴.

Em uma revisão de 1298 pacientes consecutivos tratados com implantes de *stents*, *Akiyama et al* identificaram quase na metade dos casos lesões em vasos com menos de 3,0mm. Comparados aos pacientes com lesões em vasos maiores, não detectaram diferença significativa no sucesso primário do procedimento (95,4% e 95,9%; $p = \text{NS}$), sendo a perda tardia similar nos dois

grupos [1,11mm (DP=0,85) *versus* 1,05mm (DP=0,91); p=NS]. Entretanto, devido ao ganho líquido agudo ter sido muito menor no grupo de vasos pequenos, o índice de perda foi maior nos vasos pequenos [0,56mm (DP=0,47) *versus* 0,45mm (DP=0,45); p=0,0006], e conseqüentemente o foi também a reestenose (32,6% *versus* 19,9%, p<0,0001) ¹⁹.

Elezi et al analisaram uma série consecutiva de 2602 pacientes submetidos ao implante de *stent* com sucesso, analisando três grupos distintos em relação ao tamanho do vaso: menor que 2,8mm, de 2,8 a 3,2mm e acima de 3,2mm. Por meio da angiografia quantitativa, a perda tardia foi similar entre os grupos [1,12 mm (DP=0,73); 1,12 mm (DP=0,79) e 1,09mm (DP=0,88); p=NS]; Entretanto, a reestenose angiográfica foi maior no grupo dos vasos pequenos (38,6%; 28,4% e 20,4%; p < 0,001), assim como foi menor a sobrevivência livre de eventos em um ano (69,5%; 77,5% e 81%; respectivamente; p < 0,001) ²⁰.

Outras séries de trabalhos também reproduziram estes achados e, assim, podemos dizer que, para o tratamento endovascular, os pacientes com vasos pequenos quando comparados ao grupo com vasos grandes, a par de apresentarem elevado sucesso do procedimento, evoluem na maior parte das experiências clínicas com maior reestenose e maior necessidade de nova revascularização do vaso-alvo no seguimento tardio ²¹⁻²³.

1.2.3.1 Porque os vasos pequenos apresentam maior reestenose

Em diversos estudos empregando a angiografia coronária quantitativa, assim como as medidas da hiperplasia intimal com o ultra-som, não

encontramos correlação entre a resposta cicatricial e o tamanho do vaso ⁵⁵. Assim, quando comparamos vasos com diferentes diâmetros de referência observamos que a perda tardia é semelhante em todos os grupos e a reestenose é diretamente relacionada ao decréscimo do tamanho do vaso à medida absoluta do tecido cicatricial. A explicação para isto encontra-se simplesmente na dificuldade de acomodação dessa hiperplasia intimal nos vasos pequenos, que acaba em grande proporção dos casos comprometendo a luz arterial em mais de 50%. Já, em vasos grandes, esta resposta reparativa, apesar de promover algum estreitamento luminal tardio, apresenta menor redução proporcional da luz arterial, e conseqüentemente menor reestenose. Assim, a mesma quantidade de tecido reparativo pode promover impactos distintos em conforme as dimensões luminais (figura 3) ⁵⁶.

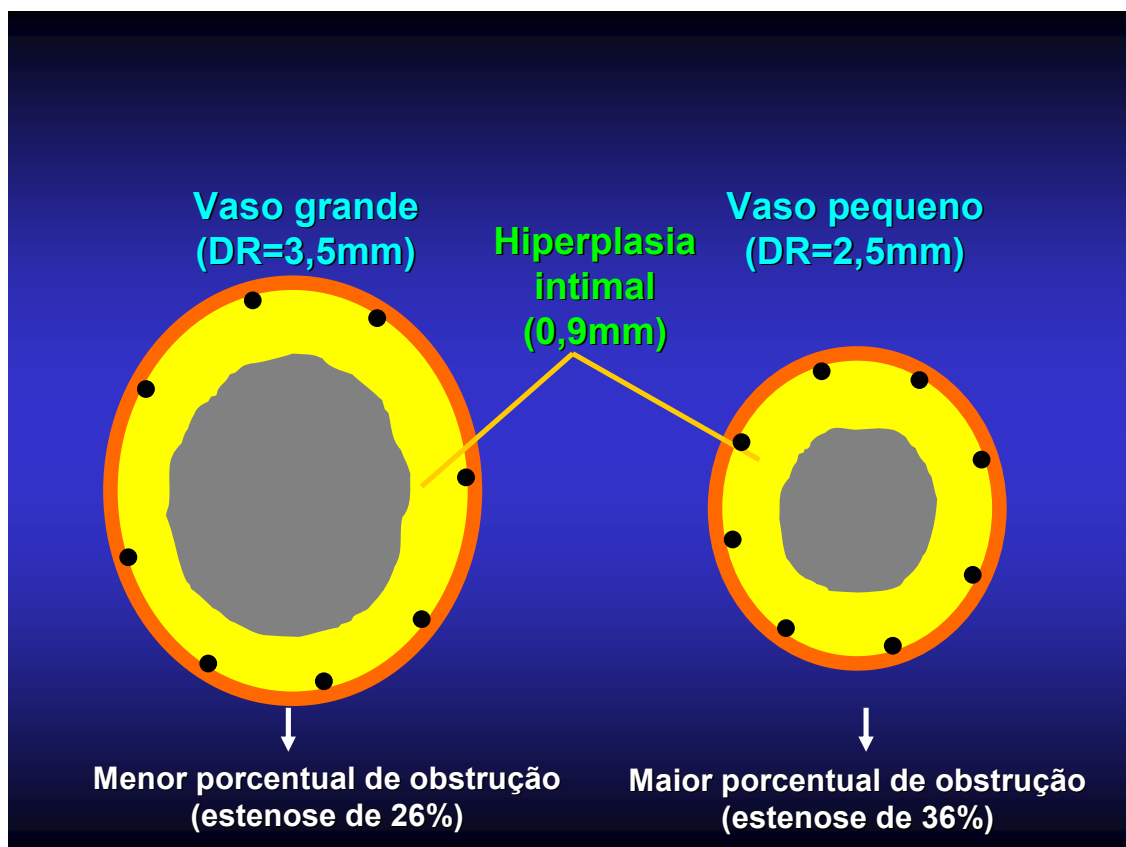


Figura 3– Ilustração do impacto da hiperplasia intimal nas dimensões da luz vascular, após *stent* em vaso pequeno e em vaso grande. Observamos que a mesma quantidade de hiperplasia intimal (0,9mm) é mais bem acomodada no vaso grande, preservando o lúmen, ao contrário do vaso pequeno, que apresenta maior porcentual de obstrução do lúmen.

1.3 Resultados dos *stents* nos vasos pequenos

Apesar da existência de vários estudos randomizando o tratamento com o balão *versus* o implante de *stent* em pacientes com vasos pequenos³⁰⁻⁴⁰, até recentemente ainda encontrávamos questionamentos sobre o emprego da endoprótese neste cenário, em função dos resultados heterogêneos da literatura, ocorridos por razões diversas⁵⁷. Possivelmente, a redução absoluta da reestenose com o uso dos *stents* nos vasos menores é inferior àquela encontrada nos vasos grandes, e alguns estudos podem ter subestimado o

tamanho da amostra necessário para demonstrar esta diferença. Além disto, observamos nestes estudos randomizados, um elevado nível de cruzamentos de pacientes para o tratamento com *stent*, originalmente alocados para a dilatação com o balão, comprometendo a análise feita, nestes casos, por intenção de tratamento. Adicionalmente, a seleção de pacientes de baixo risco em alguns estudos pode ter permitido a obtenção de bons resultados com o balão, aproximando-os dos obtidos com o *stent*. Entretanto, isto não se reproduz freqüentemente na prática diária, que geralmente contempla a inclusão de pacientes com maior complexidade angiográfica.

Recentemente, metanálise reunindo 11 estudos com 3.541 pacientes, alocados para angioplastia com balão ou *stent*, trouxe contribuição adicional à questão (tabela 2) ⁵⁸.

Tabela 2 – Variáveis de destaque da metanálise de Moreno e cols⁵⁸, como diabetes melito, o diâmetro de referência do vaso, a extensão da lesão, a perda tardia e a incidência de reestenose nos diferentes estudos .

| Variável Estudo | Diabetes | | DRV | | Extensão | | PT | | Reestenose | |
|--------------------------|----------|-------|-------------|-------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | Balão | Stent | Balão | Stent | Balão | Stent | Balão | Stent | Balão | Stent |
| Park et al ³⁰ | 12 | 13 | 2,48 | 2,55 | - | - | 0,63 | 1,12 | 30,9 | 35,7 |
| ISAR-SMART ³¹ | 25 | 25 | 2,37 | 2,41 | 11,8 | 12,5 | 0,72 | 1,04 | 37,4 | 35,7 |
| SISCA ³² | 14 | 12 | 2,38 | 2,44 | 10,8 | 11,8 | 0,25 | 0,54 | 18,8 | 9,7 |
| BESMART ³³ | 12 | 22* | 2,24 | 2,23 | 9,6 | 9,1 | 0,57 | 0,65 | 47,0 | 21,0 |
| SISA ³⁴ | 21 | 18 | 2,45 | 2,50 | 10,2 | 10,8 | 0,48 | 0,89 | 32,9 | 28,0 |
| COAST ³⁵ | 17 | 20 | 2,32 | 2,32 | 7,7 | 7,6 | 0,73 | 0,73 | 32,2 | 27,2 |
| RAP ³⁶ | 37 | 30 | 2,29 | 2,32 | 8,3 | 9,2 | 0,55 | 0,86 | 37,0 | 27,0 |
| LASMAL-I ³⁷ | 25 | 28 | 2,48 | 2,46 | - | - | 0,57 | 0,60 | 29,0 | 19,0 |
| SVS ³⁸ | 16 | 17 | 2,27 | 2,30 | - | - | 0,35 | 0,51 | 25,3 | 21,2 |
| CHIVAS ³⁹ | 31 | 33 | 2,35 | 2,39 | 11,1 | 11,2 | - | - | 43,5 | 30,8 |
| COMPASS ⁴⁰ | - | - | 2,60 | 2,59 | - | - | 0,22 | 0,99 | 17,6 | 25,0 |
| TOTAL | - | - | 2,35 | 2,36 | 9,9 | 9,8 | 0,54 | 0,76 | 34,2 | 25,8 |

*p<0,05; †<0,001; DRV = Diâmetro de referência do vaso; PT=Perda tardia.

Nos resultados destacados na tabela 2, observa-se a menor incidência de reestenose com as endopróteses (média da reestenose com o *stent* de 25,8% *versus* 34,2% no grupo do balão; p=0,003; risco relativo=0,77; redução do risco absoluto=0,07). Desta análise conjunta, poderíamos concluir que quando tratamos 12 pacientes com o *stent*, evitamos uma reestenose. A redução do risco de reestenose nesta metanálise teve relação inversa com o resultado angiográfico imediato obtido com o balão, de tal forma que quanto maior o ganho agudo com o balão, menor a redução do risco de reestenose com o *stent*. Outro achado interessante deste estudo é que a maior redução do risco de reestenose com a endoprótese foi observada nos vasos com os

menores diâmetros de referência. Em parte, isto pode ser explicado pelos resultados menos satisfatórios obtidos com o balão nestes pacientes com vasos pequenos.

A extensão da lesão é um fator que não pode ser esquecido, particularmente nas artérias coronárias pequenas. Devemos lembrar que o benefício do *stent* sobre o balão em lesões mais longas pode não ser o mesmo que em lesões relativamente curtas. Como nesta metanálise, a média da extensão foi de dez milímetros, devemos ter cautela ao estender suas conclusões às lesões longas.

Considerando todos estes achados, podemos dizer que os pacientes com vasos pequenos e lesões localizadas, no tratamento endovascular, apresentam menor reestenose com o *stent* em comparação ao balão. Entretanto, não devemos esquecer que, independentemente do instrumental utilizado na intervenção destas coronárias, o pequeno diâmetro do vaso é o maior preditor angiográfico independente de reestenose¹⁹⁻²¹.

1.4 Prevenção da reestenose nos vasos pequenos

Vários estudos de ICP testaram a possível influência de algumas variáveis na prevenção da reestenose, que como se viu é relativamente elevada nos vasos de pequeno calibre. Teoricamente, uma pequena redução da hiperplasia intimal e/ou o aprimoramento do resultado angiográfico com o maior alargamento luminal possível poderiam ter impacto nos resultados tardios.

1.4.1 Intervenções farmacológicas

Vários medicamentos administrados por via sistêmica foram testados em estudos randomizados e controlados com placebo, com o objetivo de reduzir a hiperplasia intimal após a angioplastia com o balão, sem sucesso ^{59,60}.

Mais recentemente, potentes agentes antiplaquetários, antiinflamatórios e antiproliferativos foram desenvolvidos ou descobertos e novas investigações foram realizadas nos pacientes submetidos ao implante de *stents*. Foram avaliados, entre outros, os antiplaquetários cilostazol ^{61,62} e trapidil ⁶³; o antioxidante probucol ^{64,65}; o anti-inflamatório metilprednisolona ^{66,67} e os antiproliferativos tranilast ⁶⁸ e a rapamicina oral ^{69,70} não demonstrando resultados consistentes de redução da reestenose.

Duas linhas de investigação merecem destaque, neste sentido: o uso de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa e a rapamicina oral.

No estudo EPISTENT ⁷¹, com o inibidor da glicoproteína IIb/IIIa, foi observada a redução não esperada da revascularização do vaso-alvo no subgrupo dos diabéticos, sugerindo menor reestenose nestes casos. Isto levou alguns cardiologistas a recomendarem o uso desta medicação na ICP em sub-grupos de maior risco de reestenose. Contudo, a ausência da angiografia e do ultra-som intracoronário não permitiu a comprovação mecânica desta suspeita. Em seqüência, no estudo ERASER ⁴⁴ (*Evaluation of ReoPro® And Stenting to Eliminate Restenosis*), nenhuma diferença na proliferação neointimal foi observada pelo ultra-som intracoronário em pacientes tratados com abciximab associado aos *stents*.

No estudo DANTE ⁷², com 96 pacientes diabéticos randomizados para o tratamento com abciximab ou não, avaliando a resposta do volume de proliferação intimal pelo ultra-som, não foi encontrado diferença na resposta reparativa do vaso após *stents* com a administração ou não do abciximab. Recentemente, e agora especificamente delineado para vasos pequenos, o estudo ISAR SMART-II ⁷³, randomizando 502 pacientes com vasos de diâmetro igual ou menor que 2,5mm para o tratamento com o abciximab ou placebo, com objetivo primário de redução de reestenose aos seis meses, também não demonstrou diferença significativa na administração deste fármaco para reduzir a recorrência da lesão (39,3% versus 34,3%;p=0,29). Com estes resultados, acreditamos ser ineficaz a administração sistêmica do abciximab com este propósito.

Quanto ao uso da rapamicina oral como estratégia de prevenção de reestenose após o implante de *stents*, o estudo ORAR ⁶⁹, incluindo 34 pacientes, demonstrou boa tolerância ao medicamento, havendo necessidade da suspensão da rapamicina em apenas um paciente do estudo. No estudo ORBIT ⁷⁴, foram alocados 60 pacientes em dois grupos de tratamento, com o primeiro recebendo 2mg/dia e o outro 5mg/dia de rapamicina oral, por 30 dias após a ICP. Aos seis meses de evolução foram realizados reestudo angio e ultra-sonográfico, encontrando-se: perda tardia de 0,6mm (DP=0,5) e 0,7mm (DP=0,5), p=NS; reestenose de 7,1% e 6,9%, p=NS; porcentual de obstrução da prótese, avaliado pelo ultra-som, de 29% e 24%, p=NS e nova revascularização do vaso-alvo de 14,3% e 6,9%, p=NS; nos grupos com a menor e maior dose de rapamicina, respectivamente.

Avaliando agora um grupo de pacientes com lesões reestenóticas, o estudo OSIRIS ⁷⁵ randomizou 300 casos para três grupos de tratamento: controle com placebo, dose de ataque de 8mg seguida de 2mg/dia, por sete dias e dose de ataque de 24mg, seguida de 2mg/dia, também por sete dias. As taxas de reestenose foram de 42,2%, 38,6%, e 22,1% nos grupos respectivos (p=0,005). Com estes achados iniciais, acredita-se que rapamicina oral tenha potencial de redução da reestenose em alguns grupos de pacientes, mas ainda são necessários resultados mais consistentes e reprodutíveis para que se adote esta forma de prevenção da recorrência.

1.4.2 Evoluções estruturais nos *stents*

Com o desenvolvimento tecnológico dos *stents* e o acúmulo de experiências clínicas distintas, suspeitou-se da influência de determinadas características das endopróteses na resposta reparativa do vaso ⁷⁶. Entre outras variáveis, a espessura das hastes dos *stents* foi a mais investigada ⁷⁷.

A expectativa de que hastes mais finas causem menor dano à parede do vaso e conseqüentemente menor hiperplasia intimal foi reforçada com o relato de menor incidência de reestenose com o uso do *stent* Multilink®, cuja espessura das hastes era a menor disponível da época ⁷⁸. Com o auxílio do ultra-som intracoronário, *Hoffman et al* compararam a resposta cicatricial do vaso após o implante de diferentes *stents*. Encontraram como preditores independentes de maior hiperplasia intimal, entre outros, o emprego de qualquer outro *stent* que não o modelo Multilink® ⁷⁹

A seguir, o estudo ISAR-STEREO ⁸⁰ comparou os resultados do *stent* Multilink Rx®, cuja espessura de hastes é de 0,05mm, com os do *stent* Multilink Rx Duet®, com filamentos mais espessos (0,14mm). Na evolução angiográfica aos seis meses, o grupo de *stents* com hastes finas apresentou menor perda tardia [0,94mm (DP=0,74) *versus* 1,17mm (DP=0,78); p=0,001], assim como menor reestenose (15% *versus* 25,8%; p=0,03). Mais recentemente, outro estudo do mesmo grupo, o ISAR-STEREO 2 ⁸¹, comparando o mesmo *stent* Multilink Rx® com o Bx Velocity®, também com hastes mais espessas (0,14mm), demonstrou evolução mais favorável para o *stent* de hastes finas, tanto na análise da incidência de reestenose (17,9% *versus* 31,4%; p=0,001), como também na de revascularização do vaso-alvo (12,3% *versus* 21,9%; p=0,002).

Especificamente em vasos pequenos, um registro utilizando o *stent* Multilink Pixel®, em 150 pacientes com média de diâmetro de referência do vaso-alvo de 2,14mm (DP= 0,39), apresentou incidência de eventos cardíacos maiores no primeiro mês de 10,2%, e falência do vaso-alvo de 13,6% com 180 dias de evolução ⁸². Estes *stents* especificamente desenvolvidos para vasos pequenos, desenhados com hastes de pequena espessura têm sido uma opção ao cardiologista intervencionista na prática diária, com *stents* não recobertos.

Outra característica estrutural dos *stents* muito investigada pela possível influência na hiperplasia intimal foi o revestimento das próteses. Entre os diferentes materiais disponíveis, o carbeto de silício no *stent* Tenax®, a fosforilcolina no *stent* BiodivYsio SV® e a heparina no Jostent® não demonstraram redução significativa da restenose. Já, o revestimento com ouro

foi relacionado à maior hiperplasia intimal, independentemente do *stent* utilizado ⁷⁹.

Mais recentemente, importante alteração estrutural foi proposta utilizando-se o cobalto-cromo na plataforma dos *stents* ao invés de aço inoxidável. Estes *stents* entraram em uso em estudos clínicos ao final de 2003 e ao longo de 2004. Segundo observações iniciais, parece tratar-se de plataforma com resultados muito interessantes⁸³.

1.4.3 Aspectos relacionados à técnica de implante

Na questão referente à técnica de implante dos *stents*, o implante direto da prótese em comparação à pré-dilatação não tem demonstrado impacto relevante nos resultados tardios ⁸⁴⁻⁸⁷. Um estudo randomizado para esta comparação, em pacientes com vasos pequenos utilizando o *stent* Multilink Pixel®, não demonstrou diferença significativa nos resultados clínicos e angiográficos entre as duas técnicas de implante, com 180 dias de evolução. Analisando os resultados angiográficos observa-se que, a perda tardia foi de 0,71mm (DP=0,41), a reestenose intra-*stent* de 19,3% (IC 95%:14,3% a 25,1%), e reestenose no segmento do vaso-alvo de 20,6% (IC 95%: 15,5% a 26,6%) ⁸⁷.

Com o ultra-som intracoronário, estudos retrospectivos correlacionaram a área de secção transversa da luz pós-*stent* com a probabilidade de reestenose, demonstrando que quanto menor esta área, maior a reestenose ⁸⁸. Assim, o aprimoramento do resultado imediato final, com o maior alargamento da luz pós-*stent*, passou a indicar menor chance de

reestenose. Por estas e outras razões, *Okabe et al*⁸⁹ propuseram a monitoração com ultra-som das intervenções percutâneas em vasos cujos diâmetros de referência na angiografia fossem inferiores a 2,5mm. Assim, a estratégia sugerida era de que na avaliação com o ultra-som, o paciente que apresentasse área de referência do vaso igual ou maior que 4,0mm², caracterizando um falso vaso de pequeno calibre, deveria ser tratado com próteses e/ou balões maiores, de acordo com as medidas obtidas pelo ultra-som, com ênfase ao maior alargamento possível da luz pós-*stent*. Por outro lado, o paciente que na análise do ultra-sonográfica apresentasse área de referência do vaso inferior a 4,0mm² (vaso verdadeiramente pequeno) tinha o procedimento guiado exclusivamente pela angiografia. No seguimento, estes pacientes assim manejados apresentaram maior reestenose quando comparados aos pacientes com áreas de referência maiores que 4,0mm² ao ultra-som, que obtiveram maior alargamento luminal ao final do procedimento (67% versus 24%; p<0,05).

Desta forma, apesar do benefício que a monitoração com o ultra-som trouxe no tratamento endovascular com *stents*, aqueles casos com vasos verdadeiramente pequenos à angiografia e também ao ultra-som, evoluem com reestenose relativamente elevada, pois o potencial de alargamento da luz pós-*stent* é sempre limitado pelas dimensões do vaso, que no processo de cicatrização precisa acomodar, num espaço relativamente diminuto, o crescimento neo-intimal. Portanto, medidas que efetivamente reduzam a hiperplasia intimal devem ser a opção mais promissora para a melhor evolução tardia destes pacientes.

1.5 *Stents* liberadores de sirolimus

Paralelamente às investigações anteriores, desenvolveu-se a tecnologia dos *stents* com eluição de medicamentos, permitindo a ação local de fármacos no sítio de dilatação coronária, com alta concentração tecidual da droga, liberação controlada e prolongada e, conseqüentemente, maior potencial de ação na cicatrização favorável da parede vascular.

Entre os fármacos amplamente investigados e em uso nos dias atuais, destacam-se o sirolimus (também conhecido como rapamicina) e o paclitaxel, que apresentaram os melhores resultados clínicos. O primeiro deles, contudo, apresenta maior quantidade de dados apurados e maior tempo de avaliação, sendo motivo desta investigação.

1.5.1 Sirolimus – Mecanismo de ação

O sirolimus é um antibiótico macrolídeo natural e potente agente imunossupressor. Este agente é um fármaco aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) nos Estados Unidos da América do Norte, desde 1999, para a prevenção da rejeição de transplante renal (Rapamune®)⁹⁰. Exerce seu mecanismo de ação ao ligar-se às proteínas citosólicas específicas, chamadas imunofilinas. Este complexo formado liga-se a uma proteína regulatória específica do ciclo celular, chamada mTOR (*mammalian target of rapamycin*), inibindo sua ação. Esta inibição provoca diversas reações celulares, desde a translação do RNAm, a transcrição da IL-2 em células T e a inibição de

complexos essenciais para a progressão celular. Assim, o sirolimus bloqueia precocemente a progressão do ciclo celular da fase G1 para a S, possibilitando que a célula volte ao seu estado quiescente e, portanto, não sendo citotóxico ^{91,92}.

O efeito clínico da inibição da hiperplasia intimal e conseqüentemente, da redução das taxas de reestenose coronária após o implante de próteses intracoronárias foi demonstrado a partir de 2000 ⁹³.

1.5.2 Estudos Clínicos com o *stent* com sirolimus

O primeiro estudo clínico com este *stent* foi realizado por *Sousa et al* no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, em São Paulo. Neste estudo denominado FIM ⁹³, em trinta pacientes tratados com o *stent* com sirolimus em duas formulações: liberação lenta (15 casos) e rápida (15 casos), não se verificou reestenose angiográfica, demonstrando-se com o ultra-som praticamente a abolição da hiperplasia intimal, aos quatro meses de evolução. Na comparação entre as duas formulações de liberação, a lenta foi discretamente mais favorável, tendo sido a escolhida para uso clínico. Novas avaliações seriadas com angiografia quantitativa e com o ultra-som intracoronário, no primeiro, segundo, e quarto anos após o implante desses *stents* demonstraram a manutenção sustentada da inibição da hiperplasia intimal, com muito baixo nível de eventos maiores e de revascularização da lesão-alvo na evolução até quatro anos ⁹⁴.

O estudo multicêntrico e randomizado RAVEL ⁹⁵, já com o recrutamento de um número maior de pacientes, praticamente reproduziu os excelentes

resultados do estudo FIM, demonstrando adicionalmente que a inibição da hiperplasia intimal foi independente do tamanho do vaso ²⁹.

O estudo SIRIUS ⁹⁸, caracterizado por randomizar pacientes de maior complexidade clínica e angiográfica que os estudos FIM e RAVEL, apresentou no grupo do *stent* com sirolimus algum aumento da taxa de reestenose angiográfica no segmento do vaso tratado, que se situou em 8,9% (tabelas 3 e 4), a qual apesar de muito inferior à apresentada no grupo controle com o *stent* sem medicação, levou a uma série de reflexões das possíveis causas envolvidas nesta recorrência, identificadas como sendo predominantemente de origem técnica. Quando se realizou a análise angiográfica apenas intra-*stent*, a reestenose foi de 3,2%. Quando foram analisadas as margens, 5,0mm das extremidades proximais e distais ao *stent*, observou-se que a incidência elevou-se, principalmente nas bordas da endoprótese, e mais especificamente na proximal. Entre os possíveis mecanismos responsáveis por esta supressão menos acentuada da proliferação intimal, nas margens versus no interior do *stent*, destacam-se:

- falta de difusão da droga nas bordas do *stent*;
- barotrauma do cateter-balão na parede do vaso, durante a realização de pré-dilatação, ou da pós-dilatação, além dos limites do *stent*;
- opção por endopróteses com dimensões inadequadas em relação à extensão da lesão-alvo, não havendo completa cobertura desta;

Tabela 3 – Resultados de destaque dos estudos RAVEL⁹⁵ e SIRIUS⁹⁶, avaliando o segmento do vaso-alvo. Os valores são expressos em média e Desvio Padrão (DP)

| | RAVEL ⁹⁵ | | | SIRIUS ⁹⁶ | | |
|------------------------|---------------------|------------|---------|----------------------|------------|---------|
| | Sirolimus | Controle | p | Sirolimus | Controle | p |
| DMLpós (mm) | 2,43(0,41) | 2,41(0,40) | NS | 2,38(0,45) | 2,40(0,46) | NS |
| DML tardio (mm) | 2,42(0,49) | 1,64(0,59) | <0,001 | 2,15(0,61) | 1,60(0,72) | < 0,01 |
| PT (mm) | 0,01(0,33) | 0,80(0,53) | <0,001 | 0,24(0,47) | 0,81(0,67) | < 0,01 |
| Reestenose (%) | 0 | 26,6 | < 0,001 | 8,9 | 36,3 | < 0,001 |
| RLA (%) | 0 | 22,9 | < 0,001 | 4,1 | 16,6 | < 0,01 |

NS – não significante; DML = diâmetro mínimo da luz; PT= perda tardia; RLA – revascularização da lesão-alvo. DP= Desvio padrão.

Estudos randomizados posteriores demonstraram que a observância das recomendações técnicas originadas a partir do estudo SIRIUS⁹⁸ levou à eliminação do excesso de recorrência nas bordas, confirmando o efeito anti-reestenótico desta nova prótese, em todo o segmento do vaso tratado^{97,98}.

Tabela 4- Estudo SIRIUS⁹⁶– Dados da angiografia quantitativa pós-implante de *stents* e na fase evolutiva tardia (8 meses), analisando os achados no interior da prótese e também no segmento tratado, incluindo as margens. Os valores são expressos em média e Desvio Padrão (DP)

| | Intra- <i>stent</i> | | | Segmento do vaso | | |
|------------------------|---------------------|------------|---------|------------------|------------|---------|
| | Sirolimus | Controle | p | Sirolimus | Controle | p |
| DML pós (mm) | 2,67(0,40) | 2,68(0,42) | NS | 2,38(0,45) | 2,40(0,46) | 0,63 |
| DML tardio (mm) | 2,50(0,58) | 1,69(0,79) | <0,001 | 2,15(0,61) | 1,60(0,72) | < 0,001 |
| PT (mm) | 0,17(0,45) | 1,00(0,70) | <0,001 | 0,24(0,47) | 0,81(0,67) | < 0,001 |
| Reestenose (%) | 3,2 | 35,4 | < 0,001 | 8,9 | 36,3 | < 0,001 |

DMLpós = diâmetro mínimo da luz pós-procedimento; DML tardio= diâmetro mínimo da luz na evolução tardia PT= perda tardia

1.5.2.1 Análise de sub-grupos com vasos pequenos

Na análise dos sub-grupos do estudo SIRIUS , divididos de acordo com o diâmetro de referência dos vasos-alvo, ainda observamos que entre o tercil de pacientes com os menores diâmetros [média nos braços sirolimus e controle, respectivamente 2,29mm (DP=0,22) e 2,32mm (DP=0,22)], houve menor benefício relativo com o *stent* farmacológico. Isto foi observado tanto na incidência da reestenose no segmento do vaso-alvo (18,4% versus 42,9%; $p<0,001$), assim como quanto à necessidade de revascularização da lesão-alvo (7,3% versus 20,6%; $p<0,001$). Especificamente, 64% das reestenoses nos segmentos ocorreram nos vasos pequenos, sendo que esta foi freqüentemente localizada na borda proximal da endoprótese (tabela 5).

Tabela 5 – Achados da angiografia quantitativa do estudo SIRIUS de acordo com o tamanho do vaso

| | Intra-stent | | | Segmento do vaso | | |
|------------------------------|-------------|------------|--------|------------------|------------|--------|
| | Sirolimus | Controle | p | Sirolimus | Controle | p |
| Vaso pequeno (2,29mm) | | | | | | |
| PT (mm) – (DP) | 0,16(0,38) | 0,93(0,60) | <0,001 | 0,33(0,47) | 0,78(0,56) | <0,001 |
| Reestenose (%) | 1,80 | 33,9 | <0,001 | 18,4 | 42,9 | <0,001 |
| Vaso médio (2,75mm) | | | | | | |
| PT (mm) – (DP) | 0,15(0,53) | 1,00(0,75) | <0,001 | 0,23(0,59) | 0,81(0,74) | <0,001 |
| Reestenose (%) | 2,00 | 36,0 | <0,001 | 6,30 | 36,5 | <0,001 |
| Vaso grande (3,2mm) | | | | | | |
| PT (mm) – (DP) | 0,10(0,40) | 0,86(0,74) | <0,001 | 0,17(0,45) | 0,67(0,71) | <0,001 |
| Reestenose (%) | 2,10 | 24,1 | <0,001 | 1,90 | 30,2 | <0,001 |

NS – não significativo; DML = diâmetro mínimo da luz; PT= perda tardia; DP= Desvio padrão.

O estudo Europeu E-SIRIUS⁹⁷ randomizou 352 pacientes para o tratamento com o *stent* com sirolimus *versus* o *stent* controle. Embora neste estudo os pacientes apresentassem lesões mais longas e os vasos fossem relativamente menores que no estudo anterior, a reestenose foi menor que a observada no estudo SIRIUS, não mais sendo notados os efeitos tardios nas bordas dos *stents*, pois as recomendações técnicas foram implementadas.

Da mesma forma, o estudo Canadense C-SIRIUS⁹⁸ randomizando cem pacientes com lesões longas (15 a 32mm) e vasos pequenos (2,5 a 3,0mm), para o tratamento com o *stent* com sirolimus *versus* o *stent* sem revestimento, apresentou muito pouca proliferação da neo-íntima, que foi praticamente abolida no segmento da lesão tratada com a endoprótese farmacológica, aos oito meses de avaliação (0,09mm versus 1,01mm; p<0,001). Da mesma forma,

observou-se dramática redução da reestenose binária (zero% versus 18%; $p < 0,001$), com pequenos efeitos adicionais no segmento da lesão (tabela 6).

Tabela 6 – Dados da angiografia quantitativa dos estudos SIRIUS⁹⁶ E-SIRIUS⁹⁷ e C-SIRIUS⁹⁸ comparando os *stents* com sirolimus versus controle, analisando-se os resultados intra-*stent* e também no segmento tratado incluindo-se as margens.

| | Intra- <i>stent</i> | | | Segmento do vaso | | |
|------------------------------|---------------------|------------|---------|------------------|------------|---------|
| | Sirolimus | Controle | p | Sirolimus | Controle | p |
| SIRIUS⁹⁶ | | | | | | |
| PT (mm) – (DP) | 0,17(0,45) | 1,00(0,70) | <0,001 | 0,24(0,47) | 0,81(0,67) | < 0,01 |
| Reestenose (%) | 3,2 | 35,4 | < 0,001 | 8,9 | 36,3 | < 0,001 |
| RLA (%) | - | - | - | 4,1 | 16,6 | < 0,001 |
| E-SIRIUS⁹⁷ | | | | | | |
| PT (mm) – (DP) | 0,20(0,38) | 1,05(0,61) | <0,0001 | 0,19(0,38) | 0,80(0,57) | <0,0001 |
| Reestenose (%) | 3,9 | 41,7 | <0,0001 | 5,9 | 42,3 | <0,0001 |
| RLA (%) | - | - | - | 4,0 | 20,9 | <0,001 |
| C-SIRIUS⁹⁸ | | | | | | |
| PT (mm) – (DP) | 0,12(0,37) | 1,02(0,69) | <0,001 | 0,12(0,35) | 0,79(0,74) | <0,001 |
| Reestenose (%) | 0,0 | 45,5 | <0,001 | 2,3 | 52,3 | <0,001 |
| RLA (%) | - | - | - | 4,0 | 18 | 0,05 |

DML = diâmetro mínimo da luz; PT= perda tardia; RLA – revascularização da lesão-alvo; DP= Desvio padrão.

Apesar destas observações, ainda resta a necessidade de um estudo especificamente desenhado para pacientes com vasos pequenos, para que os *stents* com medicamentos possam consolidar-se como opção preferencial de tratamento também neste importante grupo de candidatos às intervenções percutâneas.

Assim, a nossa hipótese é a de que o implante de *stents* com sirolimus em coronárias pequenas apresenta menor hiperplasia intimal em comparação

aos *stents* não recobertos e que apresentam estrutura metálica fina e desenho especificamente desenvolvido para vasos deste calibre.

1.6 Objetivos

1.6.1 Objetivo primário

O objetivo primário deste estudo foi comparar o percentual de obstrução intra-*stent*, obtido na avaliação ultra-sonográfica aos oito meses de evolução, em pacientes com artérias coronárias de pequeno calibre, após *stents* com sirolimus e após *stents* não recobertos com estrutura metálica fina e desenho especificamente desenvolvido para vasos pequenos.

1.6.2 Objetivos secundários

Os objetivos secundários referem-se à comparação, nestes dois grupos, das seguintes variáveis:

1.6.2.1 Ultra-sonográficos

- Volumes do vaso, da luz e da carga de placa no segmento do vaso-alvo (intra-*stent* e nas extremidades dos 5mm proximais e distais a

endoprótese), imediatamente após o procedimento e na evolução de oito meses.

1.6.2.2 Angiográficos (angiografia coronária quantitativa)

- Diâmetro mínimo da luz arterial pré, imediatamente após o procedimento e na fase tardia (aos oito meses de evolução) *intra-stent*;

- Diâmetro mínimo da luz arterial pré, imediatamente após o procedimento e na fase tardia (aos oito meses de evolução) nos 5,0mm das extremidades proximais e distais à endoprótese;

- Ganho agudo *intra-stent*;

- Perda tardia *intra-stent* e no segmento do vaso-alvo.

1.6.2.3 Clínicos

- Incidência de eventos combinados (óbito, infarto do miocárdio ou revascularização do vaso-alvo) até 8 meses de evolução.

2 CASUÍSTICA E MÉTODOS

2.1 Casuística

A casuística deste estudo constituiu-se de 80 pacientes com o diagnóstico estabelecido de doença arterial coronária, candidatos à intervenção coronária percutânea eletiva. Estes pacientes foram divididos em dois grupos seqüenciais de tratamento, sendo que o primeiro utilizou o *stent* Cypher® (com sirolimus) e o segundo o *stent* Multilink Rx Pixel® (não recoberto), com estrutura especificamente desenvolvida para o tratamento de vasos pequenos. Os pacientes foram prospectivamente recrutados no Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, no período de dezembro de 2002 a dezembro de 2003, sendo que este período foi determinado pelo tempo de recrutamento dos pacientes e também pela disponibilidade gradual dos *stents* com sirolimus (dez unidades por mês) com prazo de validade relativamente curto na época (três meses).

2.1.1 Critérios de inclusão

Os pacientes deveriam preencher os seguintes critérios:

- Idade igual ou superior a 18 anos;
- Se do sexo feminino e em idade fértil, ter teste negativo para gravidez;
- Diagnóstico de angina estável (Classificação da *Canadian Cardiovascular Society* 1, 2, 3 ou 4), isquemia silenciosa,

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 2,20mm a 2,75mm (angiografia coronária quantitativa);
- Lesão coronária primária, em vaso natural;
- Lesão-alvo com estenose da luz entre 50% e 99% (análise visual);
- Lesão-alvo com extensão ≤ 30 mm;
- Pacientes que necessitem intervenção coronária multiarterial e que apresentem mais de uma lesão com os critérios exigidos para o estudo, tinham apenas uma delas escolhida aleatoriamente para a análise, devendo, entretanto ter tido revascularização funcional completa antes do procedimento.

2.1.2 Critérios de exclusão

- Recusa do paciente ou do seu representante legal em assinar o termo de consentimento.
- Choque cardiogênico (pressão sistólica < 90 mmHg por mais de 30 minutos, não responsiva a fluidos);
- Creatinina sérica > 2,0 mg/dL.
- Doença vascular periférica que impeça a utilização de introdutores arteriais com diâmetro 6 *French*;

- Hipersensibilidade conhecida ou contra-indicação à heparina, ao AAS, à ticlopidina ou ao clopidogrel;
- Doenças terminais associadas à expectativa de vida limitada (menos de um ano);
- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 30\%$;
- Vaso-alvo com tortuosidade excessiva, que impeça o implante do stent, bem como dificulte a realização do ultra-som intracoronário;
- Lesão-alvo $\geq 50\%$ em tronco da coronária esquerda não protegido;
- Lesões ostiais;
- Lesão-alvo em bifurcações que envolvam ramos secundários com diâmetro $\geq 2,0$ milímetros;
- Presença de trombo na lesão-alvo;
- Calcificação excessiva que implique na necessidade de técnicas ablativas antes do implante do *stent*.

2.2 Métodos

O protocolo desta investigação foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e, portanto, de acordo com a Declaração de *Helsinki* para pesquisa em humanos.

2.2.1 Tipo e desenho do estudo

Uma vez preenchidos os critérios de elegibilidade, os pacientes eram convidados a participar do estudo. Após a informação de todos os passos da investigação, e havendo concordância em relação a todos os aspectos e passos da investigação, assinavam o termo de consentimento. Então, estes pacientes eram alocados para os dois grupos do estudo de forma seqüencial, não randomizada. Os primeiros 50 pacientes foram tratados com o *stent* Cypher® (com sirolimus) e os últimos 30 pacientes com o *stent* Multilink Rx Pixel®.

Os pacientes eram avaliados clinicamente pelo menos 24 horas da ICP, quando se realizava a anamnese, o exame físico, o estudo radiológico do tórax na projeção pósterio-anterior, o eletrocardiograma e os exames laboratoriais pré-operatórios de acordo com o protocolo da Seção de Angioplastia Coronária.

O procedimento de implante do *stent* era realizado sempre com a monitoração pelo ultra-som intracoronário. A alta hospitalar era programada para 24 a 48 horas após o procedimento intervencionista, assim como as novas avaliações clínicas em 30 dias, três, seis e oito meses de evolução, para a identificação da ocorrência ou não de eventos cardíacos.

Aos oito meses após a ICP, além da clínica, era programado novo estudo angio e ultra-sonográfico da artéria-alvo. Caso o paciente apresentasse recidiva de angina do peito, ocorrência de infarto agudo do miocárdio ou evidência objetiva de isquemia miocárdica detectada por prova funcional, antes deste período programado, os exames invasivos poderiam ser antecipados, sendo os achados computados como resultados tardios. Na eventualidade do

reestudo angiográfico nestas circunstâncias não detectar reestenose, o mesmo era repetido no oitavo mês de evolução.

As imagens obtidas pela angiografia e pelo ultra-som eram gravadas e analisadas no Laboratório de Angiografia da Seção de Angioplastia Coronária do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

2.2.2 Principais características dos *stents* Cypher® e Multilink Rx Pixel®

O *stent* Cypher® (com sirolimus) tem como plataforma o *stent* coronário Bx Velocity® de aço inoxidável 316L (figura 4) com o sistema de entrega *Raptor*, cujo balão excede em apenas 0,5 mm as bordas do *stent*, reduzindo a possibilidade de barotrauma na liberação da prótese. Dois polímeros não degradáveis de polietilenevinilacetato (PEVA) e polibutímetacrilato (PBMA) em uma mesma proporção de peso, aos quais é adsorvido o sirolimus e mais uma segunda camada de PBMA (*top coat*), formam o revestimento deste *stent*, que é fabricado pela *Cordis® – Johnson & Johnson®*. Nesta formulação e disposição, a liberação do fármaco será gradual e prolongada (95% liberado em até 28 dias após o implante).

Todos os *stents* contêm 148 µg de sirolimus por cm² da área metálica e, portanto, cada *stent* tem cerca de 150 µg do fármaco, o que representa cerca de 3% da dose sistêmica empregada em transplantes renais e considerada segura (de 10 a 210µg/Kg). A liberação imediata e abrupta da rapamicina de um *stent* com 150 µg corresponderia à dose

aproximada de 2-3 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ no plasma, bem inferior, portanto, às doses clínicas habituais e que são bem toleradas.

Os *stents* Cypher® são atualmente disponíveis nos diâmetros de 2,25mm, 2,50mm e 2,75 mm, com as extensões de 8,0mm, 13,0mm, 18,0mm 23,0mm, 28,0mm e 33,0 mm, todos.

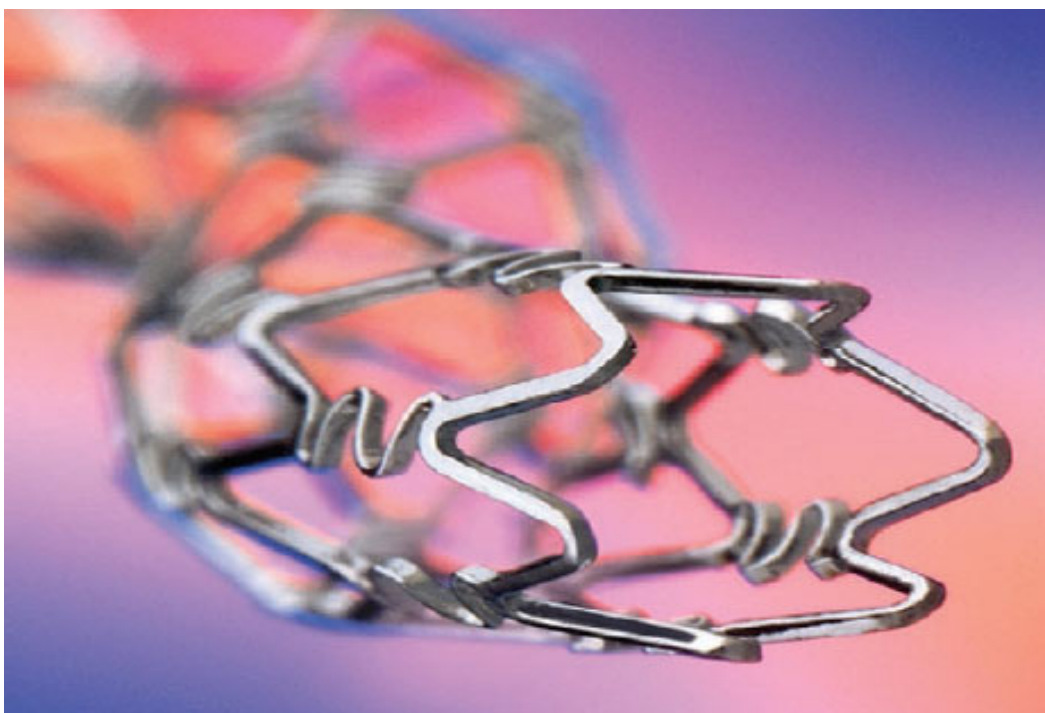


Figura 4 – O *stent* Cypher® é composto por aço inoxidável 316L, com seis ou sete anéis circunferenciais, acrescido do revestimento de dois polímeros não degradáveis de polietilenevinilacetato (PEVA) e polibutilmetacrilato (PBMA) em uma mesma proporção de peso, aos quais é adsorvido o sirolimus e mais uma segunda camada de PBMA (*top coat*). Disponível em: www.tctmd.com.

O *stent* Multilink Rx Pixel® é uma prótese também de aço inoxidável, com sistema de entrega do tipo balão-expansível, especificamente desenhado para vasos pequenos, produzido na época, pela *Guidant*®. É composto por apenas cinco anéis, tendo hastes com espessura fina (0,05mm), permitindo completa cobertura circunferencial do vaso com menor quantidade de metal,

em relação aos outros modelos disponíveis. Existe nos diâmetros de 2,0mm, 2,25mm e 2,50 mm e nas extensões de 8,0mm, 13,0mm, 18,0mm, 23,0mm e 28,0mm (figura 5).



Figura 5 – O *stent* Multi-LinkRX Pixel® é baseado no desenho do *stent* Multilink®, composto de aço inoxidável 316L e formado por cinco anéis corrugados com hastes de 0,05mm de espessura, não recobertas. Disponível em: www.guidant.com.

2.2.3 Estratégia de implante do *stent*

Uma vez avaliados clinicamente, os pacientes tinham sua terapêutica medicamentosa revista antes do procedimento, a fim de assegurar a administração de AAS na dose de 200mg/dia, iniciado pelo menos 24 horas antes do procedimento e mantido por tempo indefinido, se possível. Além disto, era associado um agente tienopiridínico, podendo-se optar pela ticlopidina ou pelo clopidogrel. Nos casos em que se utilizou a ticlopidina, esta era iniciada pelo menos 48 horas antes do procedimento, na dose de 500mg e mantida por

dois meses (250mg, duas vezes ao dia), com monitoração da contagem de leucócitos aos 30 dias. Na opção pelo clopidogrel, era prescrita dose de ataque de 300mg, pelo menos 24 horas antes do procedimento, seguidos de manutenção com 75mg/dia, por dois meses. Todos os pacientes dos dois grupos de tratamento deveriam receber esta associação anti-plaquetária por dois meses.

O procedimento era feito por via femoral, empregando-se a técnica de *Judkins*. Após a colocação do introdutor arterial, a heparina não fracionada era administrada por via endovenosa, em bolo, na dose de 70 UI/kg e o vaso-alvo era opacificado em duas projeções ortogonais, para se confirmar a elegibilidade angiográfica. Estabelecendo-se através da angiografia coronária quantitativa que o tamanho do vaso-alvo era de fato entre 2,20mm a 2,75mm, a angioplastia coronária era realizada. A pré-dilatação era facultada ao operador, seguindo-se da liberação da prótese, de acordo com a técnica-padrão, com alta pressão (> 12 atm). Grande ênfase era dada ao cuidado na escolha dos instrumentais, de forma a utilizar um *stent* com extensão adequada à completa cobertura da lesão, em ambos os casos (Cypher® e Pixel®). Na realização de pré-dilatação, os balões deveriam ser subdimensionados em relação ao diâmetro de referência do vaso em pelo menos 0,5mm, além de ter extensão inferior à do *stent* escolhido, evitando-se assim, a insuflação além dos limites da lesão-alvo. Na realização da pós-dilatação, os balões também deveriam ter extensão inferior à do *stent* implantado, respeitando-se agora os limites definidos pelas bordas da endoprótese. Na presença eventual de dissecções, o operador dispunha de *stents* adicionais, do mesmo modelo empregado em cada grupo,

que poderiam ser utilizados sem restrição, para selar o retalho, devendo, entretanto, posicioná-los com superposição de três ou quatro milímetros, garantindo a continuidade entre as endopróteses.

O procedimento era encerrado quando atingidos os critérios de sucesso do procedimento (ver página 48), sendo então realizada a avaliação ultrasonográfica.

Os pacientes recebiam nitroglicerina endovenosa imediatamente antes das filmagens inicial, ao final do procedimento, e antes da avaliação com o ultrassom, para se obter vasodilatação máxima.

Chegando à unidade de internação, os pacientes eram submetidos ao ECG e a uma dosagem de CK e CK-MB, 8 a 12 horas após o procedimento. Permaneciam em repouso no leito, por três a quatro horas e tinham seu introdutor retirado com o TCA menor que 200 segundos, podendo deambular três a seis horas após.

Os pacientes que não apresentassem queixas, aumento enzimico ou alterações do ECG, estavam aptos para receber alta hospitalar no dia seguinte. Naquele momento, eram orientados a manter o AAS (200mg/dia) indefinidamente, assim como a ticlopidina ou o clopidogrel por 60 dias.

As visitas ambulatoriais após a alta eram programadas para 30 dias, três, seis e oito meses após a ICP, quando era agendada nova angiografia coronária com avaliação ultra-sonográfica.

2.2.4 Protocolo da avaliação angiográfica e ultra-sonográfica tardia

Oito meses após o procedimento terapêutico, os pacientes eram submetidos à nova avaliação angiográfica e ultra-sonográfica. Após a administração de heparina intravenosa (70 UI por Kg) e de 0,2mg de nitroglicerina por via intracoronária, obtinham-se as imagens angiográficas da artéria coronária tratada previamente, nas mesmas projeções utilizadas no momento do implante. Em seguida, um guia metálico dirigível de 0,014 polegada era posicionado distalmente ao local do *stent*, com o avanço do cateter de ultra-som até aproximadamente 10mm após a borda distal do *stent*. A partir desse ponto, iniciava-se a obtenção ininterrupta da imagem, até a junção aorto-ostial, com o transdutor de ultra-som tracionado por equipamento automático, à velocidade de 0,5mm/segundo. As imagens eram gravadas e arquivadas em fitas de vídeo de alta resolução e posteriormente analisadas de maneira aberta, no Laboratório de Angiografia e Ultra-som da Seção de Angioplastia Coronária do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

2.2.5 Análise angiográfica quantitativa

Dois angiogramas coronários de cada paciente, obtidos durante a intervenção e na avaliação dos oito meses, eram analisados *off-line* e comparados. 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 então arquivados em *cd-rom*, com a velocidade mínima de 25 quadros por segundo, e analisados no Laboratório de Angiografia e Ultra-som do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. A análise angiográfica quantitativa *off-line* era realizada utilizando-se o equipamento da CMS® (Medis, Holanda), com 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. 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 (figura 6), ou derivados das medidas diretas, por meio da aplicação de fórmulas matemáticas:

- Extensão da lesão: mensuração, em milímetros, da distância entre os pontos imediatamente antes e após a estenose-alvo, considerados como angiograficamente isentos de processo ateromatoso.

- Diâmetro de referência (DR): medida da distância em milímetros entre os dois contornos do vaso, perpendicular à linha central local, 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, perpendicular à linha central local, quantificado no ponto de maior estreitamento da luz vascular, na projeção com o maior grau de obstrução, expresso também em milímetros. Esta variável era mensurada no segmento intra-*stent* e no segmento do vaso-alvo (segmento intra-*stent* e os 5mm proximais e os 5mm distais à endoprótese), nos momentos: pré-intervenção, pós-intervenção e na angiografia coronária de seguimento.

- Porcentual de estenose do vaso (%E): o porcentual de lesão era calculado automaticamente segundo a fórmula:

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

- Ganho agudo (GA): representa a ampliação do DML após o implante do *stent* e é quantificado como a diferença entre o DML pós-procedimento (DML_{pós}) e o DML prévio à dilatação (DML_{pré}), expresso em milímetros:

$$GA = DML_{pós} - DML_{pré}$$

- Perda tardia intra-*stent* (PT_{st}): representa a perda do DML na angiografia coronária tardia no *stent*, ou seja, na região delimitada pelas bordas da prótese. É calculada pela diferença entre o DML_{pós} e o DML tardio (DML_{tardio}), e expressa em milímetros:

$$PT_{st} = DML_{pós} - DML_{tardio}$$

- Perda tardia na borda proximal (PT_{BP}): representa a perda do DML na borda proximal do *stent* (segmento compreendido entre a borda proximal da prótese e a distância de 5,0 mm que a antecede), no reestudo angiográfico tardio. É calculada pela diferença entre o DML proximal pós-procedimento (DML_{proximal pós}) e o DML proximal tardio (DML_{proximal tardio}), expressa em milímetros:

$$PTL_{BP} = DML_{proximal pós} - DML_{proximal tardio}$$

- Perda tardia na borda distal (PT_{BD}): é a perda do DML na extremidade distal do *stent* (segmento compreendido entre a borda distal da prótese e a distância de 5,0 mm que a sucede), na angiografia coronária tardia, expressa em milímetros:

$$PT_{BD} = DML_{distal pós} - DML_{distal tardio}$$

- Perda tardia no segmento do vaso (PT_{sv}): é a perda do DLM na angiografia tardia no segmento do vaso-alvo, envolvendo o interior do *stent* acrescido das extremidades proximal e distal à endoprótese. É calculada pela diferença entre o DML no segmento do vaso-alvo pós-procedimento

(DML_{sv pós}) e o DML no segmento do vaso-alvo tardio (DML_{sv tardio}), expressa em milímetros:

$$PT_{sv} = DML_{sv \text{ pós}} - DML_{sv \text{ tardio}}$$

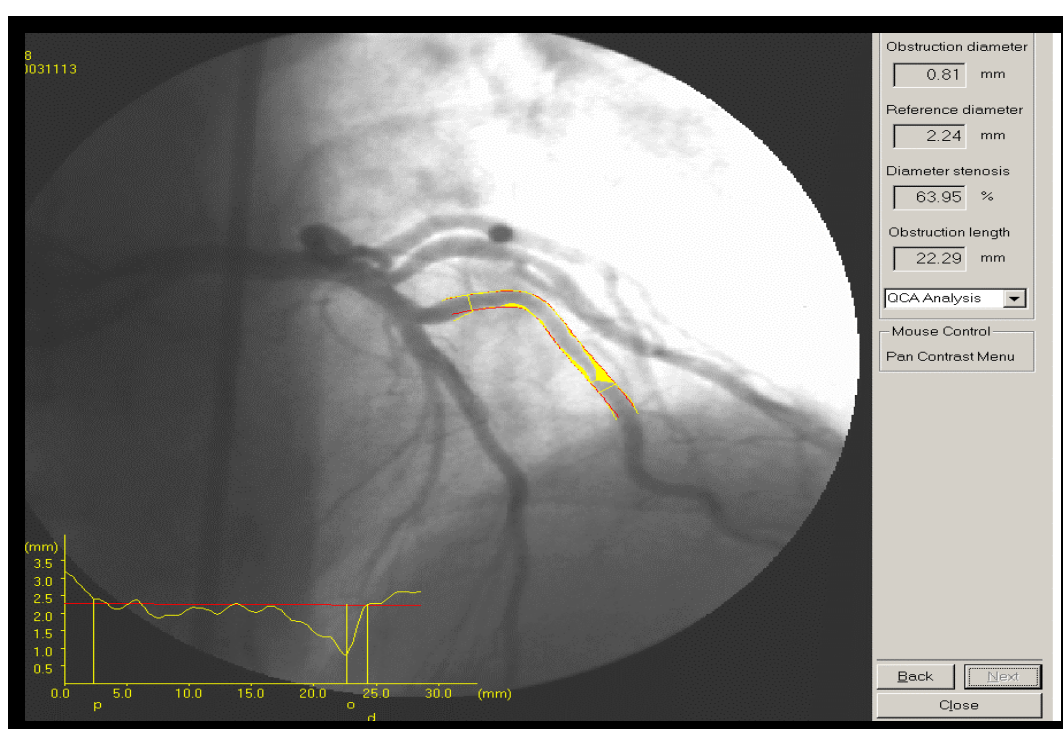


Figura 6: Ilustração de uma análise angiográfica quantitativa *off-line*, apresentando uma estenose localizada na artéria diagonal, antes do procedimento, pelo equipamento CMS®(Medis, Holanda).

2.2.6 Análise ultra-sonográfica

Após a aquisição das imagens angiográficas no laboratório de cateterismo, sob um guia metálico dirigível de 0,014 polegada, avançava-se o cateter de ultra-som pelo menos 10mm distalmente ao *stent*. O equipamento

utilizado 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. O cateter de ultra-som utilizado era sempre o de 40 MHz, compatível com o uso do cateter-guia 6 *French*. Este cateter apresenta um transdutor na sua extremidade, constituído por um cristal piezoelétrico, que gira à 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 eram gravadas em fitas de vídeo de alta resolução (S-VHS) para posterior análise *off-line*. A aquisição das imagens era ininterrupta, iniciada pelo menos 10 milímetros distais à lesão-alvo e progredindo até a junção aorto-ostial (figura 7).

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), no Laboratório de Angiografia e Ultra-som do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Duas corridas de ultra-som eram obtidas, uma após a intervenção e outra na avaliação aos oito meses, sendo analisadas e comparadas em cada paciente. O operador delimitava o início e o final do segmento de interesse, obtendo a cada milímetro, as seguintes medidas:

- Área do vaso ou da lâmina elástica externa (LEE): área obtida automaticamente, a partir do delineamento da transição entre as camadas média e adventícia, expressa em mm².

- Área da placa + média (P+M): calculada pela diferença entre as áreas da MEE e do lúmen arterial, expressa em mm².

Dentro do *stent* eram adquiridas:

- Área do *stent* (AS): área obtida automaticamente, a partir do delineamento das hastes metálicas do *stent*, expressa em mm².

- Área do lúmen arterial (AL): área obtida automaticamente a partir do delineamento entre o sangue e a camada íntima do vaso expressa em mm².

- Área de hiperplasia intimal (AHI): calculada pela diferença entre as áreas do *stent* e do lúmen arterial, expressa em mm².

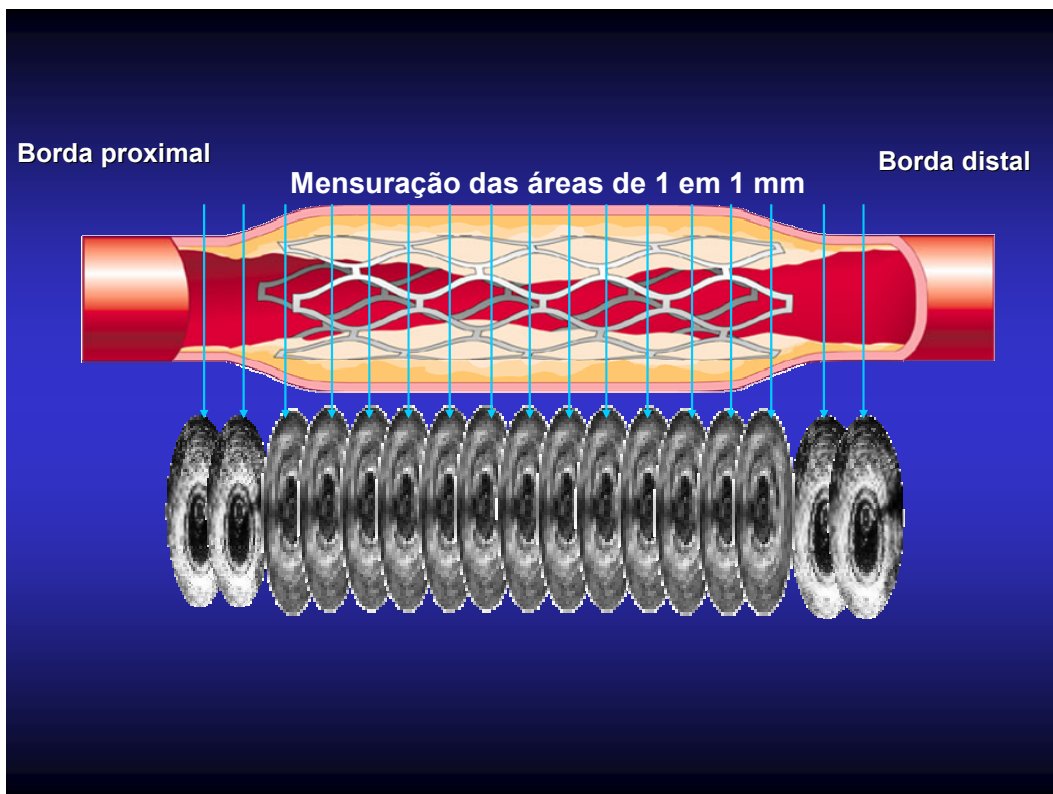


Figura 7: Representação gráfica de um *stent* implantado em um vaso com uma lesão obstrutiva. A análise volumétrica faz-se milímetro a milímetro de sua extensão.

Os volumes do *stent*, do lúmen arterial e da íntima eram calculados utilizando-se a fórmula de Simpson:

$$\text{Volume} = \sum_{i=0}^n S_i = S_1 \times d_1 + S_2 \times d_2 + \dots + S_{n-1} \times d_{n-1} + S_n$$

Onde S=área de secção transversal do vaso, *stent* ou luz; d= distância entre secções transversais vizinhas; n=número de cortes de secção transversal.

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

$$\%OS = \text{Volume de hiperplasia intimal (VHI)} \cdot 100 / \text{Volume do stent (VS)}$$

Na evolução tardia, caso o paciente apresentasse reestenose do tipo oclusão crônica, que impedisse a realização do ultra-som e a aquisição das imagens, foi programada a seguinte estratégia de análise:

- 1- Assumimos como volume da luz arterial o volume do cateter de ultra-som.
- 2- Calculamos o volume de hiperplasia intimal, subtraindo o volume do cateter de ultra-som do volume do *stent* (obtido previamente pelo ultra-som no procedimento).

Como este estudo envolvia *stents* com diferentes extensões, os volumes eram calculados em números absolutos (mm^3 por paciente) e relacionados à média das áreas em cada variável (mm^2).

A aposição incompleta das hastes dos *stents* era avaliada e definida pela presença de uma ou mais hastes das endopróteses afastadas e separadas da parede do vaso com evidência de circulação de sangue entre as hastes e a parede do vaso (presença de pontilhados na imagem ultra-sonográfica). Quando mais de uma haste estivesse mal aposta, o ângulo circunferencial de mal aposição era reportado. A extensão da mal aposição era também descrita e

calculada pela somatória das distâncias entre as áreas com observação de mal aposição⁴³.

2.2.7 Definições

-Sucesso angiográfico: caracteriza-se pelo implante com sucesso do *stent* na lesão-alvo, como a obtenção de estenose residual menor que 10% (análise visual) e fluxo TIMI 3.

-Sucesso do procedimento: definido como o sucesso angiográfico, associado à ausência de complicações maiores (óbito, infarto ou cirurgia de revascularização de emergência) na fase hospitalar.

-Trombose do *stent*: qualquer evento agudo isquêmico (entre a alta e o 30º dia de evolução), ou subagudo, entre o 31º dia e o final do seguimento pós-implante, acompanhado da verificação angiográfica da oclusão trombótica da prótese

-Eventos clínicos maiores: definidos como óbito, infarto do miocárdio não-fatal e revascularização do vaso-alvo, quer percutânea ou cirúrgica, durante a evolução clínica tardia.

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

-Infarto do miocárdio: diagnosticado pela presença de aumento da enzima CK-MB acima de três vezes o valor de referência (10 UI), durante a admissão hospitalar inicial e \geq duas vezes este limite após a alta, ou ainda o

aparecimento de novas ondas Q em pelo menos duas derivações contíguas do ECG.

-Cirurgia de revascularização de emergência: cirurgia de revascularização miocárdica não planejada, realizada em até 24 horas após o procedimento.

-Revascularização do vaso-alvo: quaisquer procedimentos de revascularização miocárdica realizados na artéria-alvo, no decorrer do estudo.

-Revascularização da lesão-alvo: Realização de novo procedimento de revascularização, percutâneo ou cirúrgico, para o tratamento de reestenose da lesão-alvo, correspondendo ao segmento intra-*stent* e/ou aos 5mm das extremidades proximais e distais da endoprótese.

-Reestenose angiográfica: observação de recorrência da lesão-alvo igual ou superior a 50%, na angiografia de controle tardio, avaliada por meio da angiografia quantitativa.

2.2.8 Análise estatística

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado partindo-se de 50 tratamentos no grupo dos *stents* com sirolimus. Assumiu-se para os *stents* não recobertos um percentual de obstrução intra-*stent* de 40% e para os *stents* com sirolimus de apenas 10% (DP=30)⁴³⁻⁴⁵, ou seja, uma redução relativa de 75%. Com teste de hipótese bicaudal, nível α de 0,05 e poder de 90% seriam necessários 21 pacientes no grupo dos *stents* não recobertos para demonstrar o objetivo primário. Considerando possíveis perdas e

procurando incluir um número maior de pacientes que permitisse uma melhor distribuição das variáveis clínicas, angio e ultra-sonográficas, incluímos trinta pacientes neste grupo de *stents* não recobertos.

As variáveis categóricas foram expressas em frequências absolutas e relativas (porcentagens) e as variáveis quantitativas em médias e erros padrão. Nas comparações entre os grupos, para análise das variáveis categóricas foi utilizado o teste *Qui* quadrado de *Pearson* ou o teste exato de *Fisher*, quando necessário. Para as variáveis quantitativas avaliadas em um único momento, utilizou-se o teste t de *Student* para amostras independentes. As variáveis quantitativas medidas em 3 momentos (pré, pós-procedimento e aos oito meses), foram analisadas por Modelos Lineares Generalizados com medidas repetidas. Nestes modelos foram considerados 2 fatores: grupo (*stents* com sirolimus e *stents* não recobertos) e tempo (pré, pós e tardio) e foram feitas comparações entre os grupos (*stents* com sirolimus *versus stents* não recobertos em cada um dos três momentos) e em cada grupo (pré x pós x tardio em cada um dos grupos).

Os programas estatísticos utilizados foram o SPSS versão 11.0 e o SAS versão 8.01. O nível de significância adotado foi 0,05.

3 RESULTADOS

Oitenta pacientes foram incluídos neste estudo, entre dezembro de 2002 e dezembro de 2003, de forma seqüencial, sendo os primeiros 50 pacientes tratados com o *stent* com sirolimus (Cypher®), e os últimos 30 com o *stent* Multilink Rx Pixel® (não recoberto).

3.1 Características clínicas

As características clínicas desses pacientes nos dois grupos de tratamento encontram-se na tabela 7. Não houve diferenças estatisticamente significantes quanto às variáveis clínicas analisadas. Destaca-se a elevada prevalência de fatores de risco para a aterosclerose em ambos os braços de tratamento, com mais de um terço dos casos com diabetes melito (36,25%).

Tabela 7- Principais características clínicas dos 80 pacientes portadores de vasos de pequeno calibre, tratados com *stents* com sirolimus e com *stents* não recobertos.

| VARIÁVEIS | Stents com sirolimus (n=50) | Stents não recobertos (n=30) | p |
|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|----------|
| Sexo Masculino – n (%) | 31 (62,0%) | 17 (56,7%) | 0,637 |
| Idade em anos – média - (EP) | 59 (1,6) | 56 (1,7) | 0,338 |
| Fatores de risco para DAC | | | |
| Hipertensão arterial | 39 (78,0%) | 24 (80,0%) | 0,832 |
| Diabetes melito | 20 (40,0%) | 9 (30,0%) | 0,368 |
| Tabagismo | | | |
| Atual | 12 (24,0%) | 9 (30,0%) | 0,588 |
| Passado | 17 (34,0%) | 7 (23,3%) | |
| Hipercolesterolemia | 32 (64,0%) | 19 (63,3%) | 0,952 |
| Antecedentes coronarianos | | | |
| Cirurgia de RM | 3 (6,3%) | 1 (3,3%) | 0,500 |
| ICP | 11 (22,4%) | 11 (36,7%) | 0,171 |
| Infarto do miocárdio prévio | 21 (43,8%) | 11 (36,7%) | 0,536 |
| Apresentação clínica | | | 0,407 |
| Assintomático com testes positivos | 12 (24,0%) | 5 (16,7%) | |
| Angina estável | 22 (44,0%) | 18 (60,0%) | |
| Angina instável | 16 (32,0%) | 7 (23,3%) | |

EP=erro padrão; RM= revascularização miocárdica; ICP= intervenção coronária percutânea; n número de pacientes.

3.2 Características angiográficas

As características angiográficas qualitativas encontram-se na tabela 8. Não houve localização mais prevalente da lesão-alvo na rede coronária, sendo que com os *stents* com sirolimus pode-se observar mais pacientes uniaxiais [38 (76,0%) *versus* 15 (51,7%); $p=0,047$], e mais lesões-alvo com morfologia do tipo A ou B¹, enquanto que 63,3% das lesões tratadas com os *stents* não recobertos apresentaram morfologia do tipo B₂ * ($p=0,001$).

Quanto à função ventricular esquerda, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na análise da fração de ejeção [61,11% (EP=1,51) no grupo dos *stents* com sirolimus *versus* 60,95% (EP=1,99) no dos *stents* não recobertos, $p=0,949$].

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

Tabela 8 - Características angiográficas qualitativas dos 80 pacientes com vasos de pequeno calibre tratados com os *stents* com sirolimus ou com os *stents* não recobertos.

| VARIÁVEIS | Stents com sirolimus (n=50) | Stents não recobertos (n=30) | p |
|-----------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------|
| Vaso tratado | | | 0,740 |
| DA | 20 (40,0%) | 9 (31,0%) | |
| CX | 9 (18,0%) | 6 (20,6%) | |
| CD | 10 (20,0%) | 4 (13,7%) | |
| DG | 6 (12,0%) | 5 (17,2%) | |
| MG | 5 (10,0%) | 5 (17,2%) | |
| Tipo de lesão* | | | 0,001 |
| A | 2 (4,0%) | - | |
| B1 | 32 (64,0%) | 10 (33,3%) | |
| B2 | 12 (24,0%) | 19 (63,3%) | |
| C | 4 (8,0%) | - | |
| Número de vasos acometidos | | | 0,047 |
| Um | 38 (76,0%) | 15 (51,7%) | |
| Dois | 11 (22,0%) | 11 (37,9%) | |
| Três | 1 (2,0%) | 3 (0,3%) | |

*Segundo a classificação da *American Heart Association* e *American College of Cardiology*. DA= descendente anterior; CX= circunflexa; CD= coronária direita; DG= diagonal; MG= marginal.

3.3 Características do procedimento

Todas as intervenções foram realizadas por via femoral, com cateter-guia 6 *French*. Não houve diferenças significantes quanto à média dos diâmetros dos *stents* implantados ($p=0,144$), (tabela 9). No tratamento com os *stents* com sirolimus, a média das extensões das próteses utilizadas foi mais longa [19,2mm (EP=0,46) *versus* 17,3mm (EP=0,79); $p=0,046$], sendo que a maioria (84%) das endopróteses empregadas apresentou

extensão de 18mm, enquanto no tratamento com o *stent* não recoberto houve distribuição mais homogênea entre as extensões de 13mm, 18mm e 23mm (33,3%, 36,7% e 26,7%, respectivamente). Em um paciente do grupo dos *stents* com sirolimus houve a necessidade de implante de três *stents*, devido à presença de extensa dissecção na pré-dilatação (figura 8) e em mais três pacientes foi utilizado uma prótese adicional para corrigir pequenas dissecções nas bordas, após o implante do *stent*. Não houve necessidade de endopróteses não planejadas no tratamento com os *stents* não recobertos.

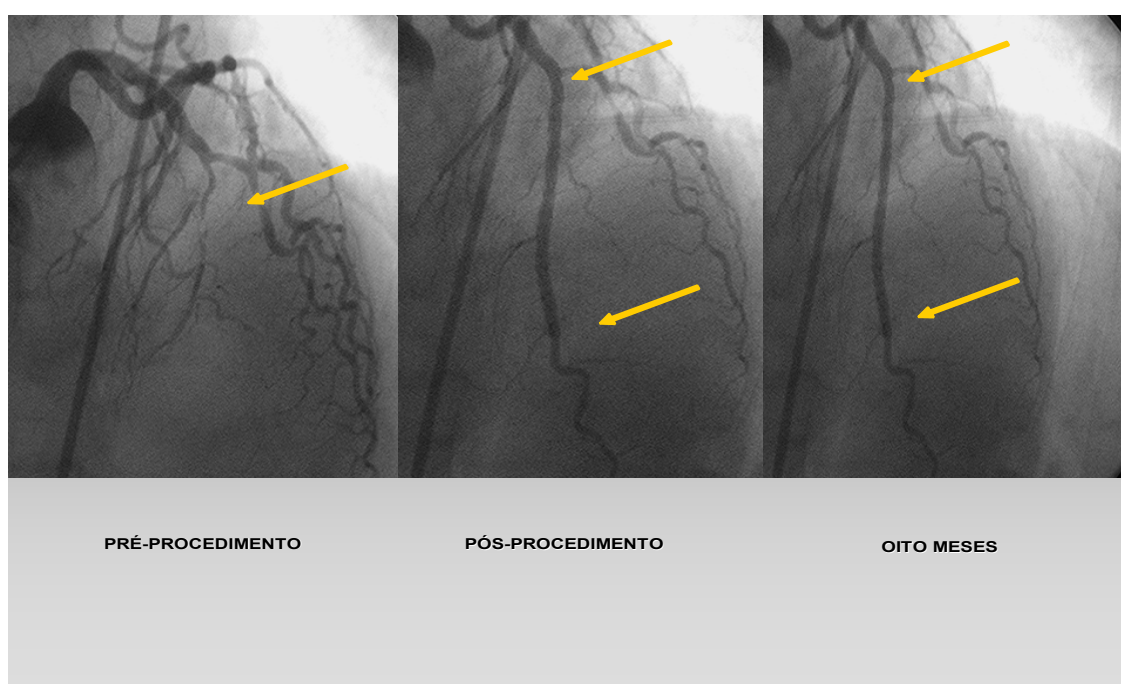


Figura 8 – Paciente do grupo dos *stents* com sirolimus, no qual foram implantados três endopróteses, evidenciando-se a angiografia pré, pós-procedimento e ao oitavo mês.

Com relação à técnica de implante das endopróteses, não houve diferença entre os grupos quanto ao emprego direto dos *stents*, porém na

maioria dos pacientes utilizou-se da pré-dilatação da lesão, (78,0% versus 58,6%; $p=0,068$). Os *stents* foram implantados com altas pressões, com médias das pressões máximas de implante de 14,9 atm versus 14,4 atm, nos *stents* com sirolimus e nos não recobertos, respectivamente ($p=0,332$). A tabela 9 sumariza as características dos procedimentos.

Tabela 9 - Características técnicas dos procedimentos realizados nos 80 pacientes com vasos de pequenos calibre tratados com *stents* com sirolimus ou *stents* não recobertos

| VARIÁVEL | Stents com sirolimus (n=50) | Stents não recobertos (n=30) | p |
|---|------------------------------------|-------------------------------------|----------|
| Diâmetro do <i>stent</i> (mm) | | | 0,029 |
| 2,25 | 4 (8,0%) | 1 (3,3%) | |
| 2,50 | 38 (76,0%) | 29 (96,7%) | |
| 2,75 | 8 (16,0%) | - | |
| Média do diâmetro do <i>stent</i> (mm) (EP) | 2,52 (0,02) | 2,49 (0,01) | 0,144 |
| Extensão do <i>stent</i> (mm) | | | <0,001 |
| 8 | - | 1 (3,3%) | |
| 13 | - | 10 (33,3%) | |
| 18 | 42 (84,0%) | 11 (36,7%) | |
| 23 | 6 (12,0%) | 8 (26,7%) | |
| 33 | 2 (4,0%) | - | |
| Média das extensões dos <i>stents</i> (mm) (EP) | 19,20 (0,46) | 17,33 (0,79) | 0,046 |
| ES/EL (EP) | 1,4 (0,08) | 1,5 (0,05) | 0,207 |
| Média da PMI (atm) (EP) | 14,9 (0,36) | 14,4 (0,35) | 0,332 |
| Número de <i>stents</i> utilizados | | | 0,384 |
| um | 46 (92,0%) | 30 (100,0%) | |
| dois | 3 (6,0%) | - | |
| três | 1 (2,0%) | - | |
| Pré-dilatação com o balão (n) (%) | 39 (78,0%) | 17 (58,6%) | 0,068 |
| Pós-dilatação com o balão (n) (%) | 13 (26,5%) | 4 (14,3%) | 0,213 |

EP=erro padrão; ES/EL=razão extensão do *stent* e extensão da lesão; PMI= pressão máxima de implante das endopróteses; n= número.

3.4 Análise da angiografia coronária quantitativa *off line*

Os estudos angiográficos foram realizados em 94% dos casos com o tratamento com o *stents* com sirolimus e em 100% com os não recobertos, com média de 212 dias (EP=4,56) e 234 dias (EP=12,75), ($p=0,111$), respectivamente. Os resultados da angiografia coronária quantitativa intra-*stent* encontram-se na tabela 10. As médias dos diâmetros de referência do vaso-alvo [2,44mm (EP=0,02) *versus* 2,37mm (EP=0,03), $p=0,75$] e das extensões das lesões tratadas [13,75mm (EP=0,92) *versus* 12,87mm (EP=0,53), $p=0,498$] foram similares nos dois grupos.

O alargamento da luz obtido no procedimento também foi semelhante em ambos os braços de tratamento, com ganho agudo de 1,67mm (EP=0,03) no grupo dos *stents* com sirolimus *versus* 1,69mm (EP=0,03) no grupo dos não recobertos, ($p=0,661$).

As médias dos diâmetros mínimos da luz não diferiram entre os grupos, quer nos achados pré ($p=0,886$), como no pós-procedimento ($p=0,890$), mas aos oito meses de evolução, pudemos observar que os vasos tratados com os *stents* com sirolimus evoluíram com maior DML [2,14mm (EP=0,03) *versus* 1,28mm (EP=0,13), $p<0,001$] (figura 10). Isto foi devido à perda tardia, que foi significativamente menor no grupo sirolimus [0,25mm (EP=0,03) *versus* 1,11mm (EP=0,13), $p<0,001$]. Não se observou nenhum caso de reestenose intra-*stent* com o sirolimus em oposição a 33,3% de reestenose intra-*stent* e 36,6% no segmento do vaso-alvo com os *stents* não recobertos ($p<0,001$).

Tabela 10 – Variáveis da angiografia coronária quantitativa intra-*stent*, pré e pós procedimento e aos oito meses de evolução.

| | Stents com sirolimus | Stents não recobertos | p |
|--|-----------------------------|------------------------------|----------|
| DR (mm) (EP) | 2,44 (0,02) | 2,37 (0,03) | 0,075 |
| Extensão da lesão (mm) (EP) | 13,75 (0,92) | 12,87 (0,52) | 0,498 |
| DML (mm) (EP) | | | |
| Pré-procedimento* | 0,71 (0,03) | 0,72 (0,04) | 0,926 |
| Pós-procedimento* | 2,38 (0,02) | 2,39 (0,02) | 0,952 |
| Aos oito meses* | 2,14 (0,03) | 1,28 (0,13) | <0,001 |
| Porcentual de estenose (%) (EP) | | | |
| Pré-procedimento* | 70,64(1,09) | 70,57(1,74) | 0,980 |
| Pós-procedimento* | 6,78 (0,30) | 5,86 (0,30) | 0,747 |
| Aos oito meses* | 13,51(1,15) | 46,82 (5,50) | <0,001 |
| Ganho agudo (mm) (EP) | 1,67(0,03) | 1,69(0,03) | 0,661 |
| Perda tardia (mm) (EP) | 0,25 (0,03) | 1,11 (0,13) | <0,001 |
| Reestenose (%) | 0 | 33,3 | <0,001 |

DR= diâmetro de referência; DML=diâmetro mínimo da luz; EP=erro padrão; *todas as comparações do DML e do porcentual de estenose, em cada grupo, pré, pós e aos oito meses, foram significativas com $p < 0,001$.

As variações individuais do DML, assim como as do porcentual de estenose ao longo do tempo, nos dois braços de tratamento, encontram-se na figura 9. Estas medidas angiográficas obtidas pré e pós-procedimento são muito semelhantes nos dois grupos de tratamento, mas na evolução tardia, podemos observar maior homogeneidade de resultados com os *stents* com sirolimus e a maior variabilidade com os *stents* não recobertos.

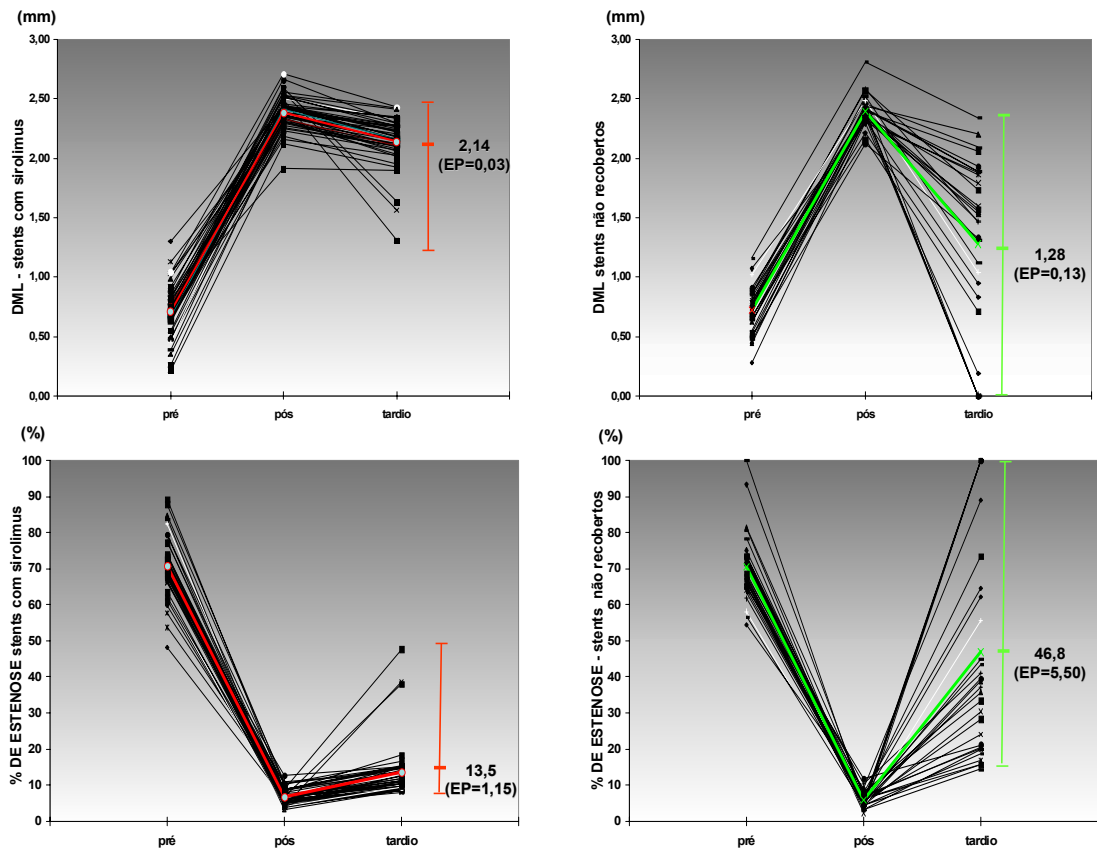
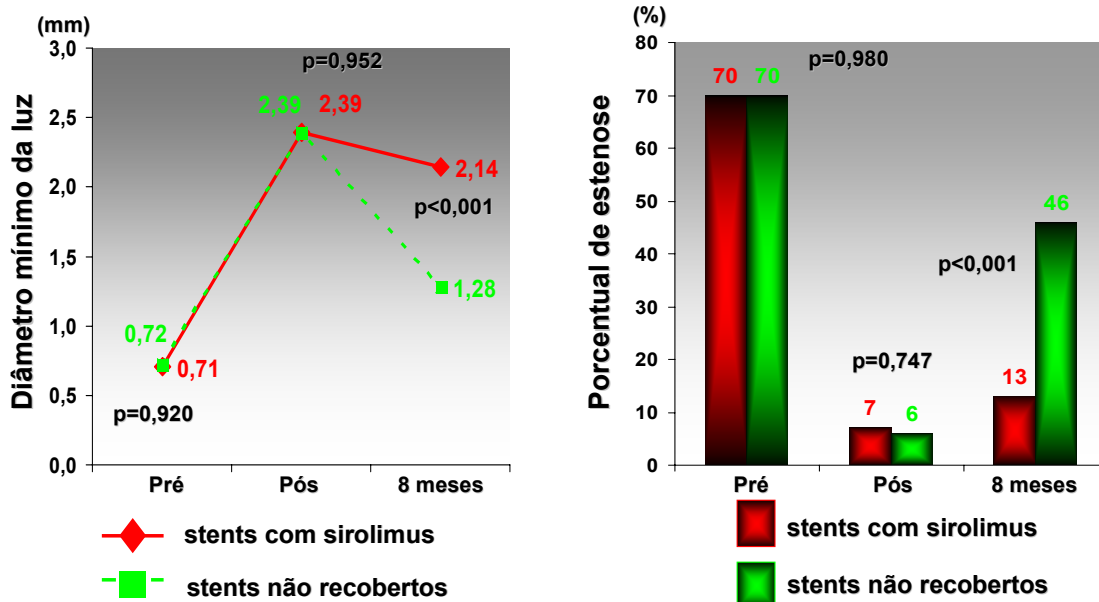


Figura 9 - Variações das medidas angiográficas (DML acima e porcentual de estenose abaixo) pré e pós-procedimento e aos oito meses de evolução nos dois grupos de tratamento (*stents* com sirolimus à esquerda e *stents* não recobertos à direita). As medidas angiográficas obtidas são bastante semelhantes entre os grupos, nas fases pré e pós-procedimento, apresentando contudo, na evolução tardia, maior homogeneidade de resultados o grupo dos *stents* com sirolimus em comparação ao dos *stents* não recobertos. Chama a atenção que apenas um paciente tratado com o *stent* com sirolimus apresentou na evolução tardia, DML menor que 1,50mm e porcentual de estenose da luz de 47,7%, estando a grande maioria destes com porcentual de estenose aos oito meses inferior a 20%. DML=diâmetro mínimo da luz;

A evolução das médias do porcentual de estenose e do DML pré, pós e aos oito meses encontram-se na figura 10.



Figuras 10 - Evolução das médias do DML e do percentual de estenose pré, pós e aos oito meses no grupo de pacientes com *stents* com sirolimus e no dos *stents* não recobertos. Todas as comparações do DML e do percentual de estenose, em cada grupo, pré, pós e aos oito meses, foram significativas com $p < 0,001$.

3.4.1 Análise do segmento do vaso-alvo

As principais variáveis da análise angiográfica do segmento do vaso-alvo encontram-se na tabela 11. O tratamento com os *stents* com sirolimus apresentou menor perda tardia que o com *stents* não recobertos [0,30mm (EP=0,04) versus 0,83mm (EP=0,11), $p < 0,001$, respectivamente], sendo a reestenose significativamente menor no braço dos *stents* com sirolimus ($p < 0,001$). Neste grupo, apenas dois pacientes (4%) apresentaram reestenose, devido a um aumento focal do percentual de estenose tardio na

borda proximal da endoprótese e portanto, o padrão angiográfico da reestenose foi focal em 100% dos casos. No grupo dos *stents* não recobertos, onze pacientes (36,7%) apresentaram recidiva da lesão, sendo dez casos de reestenose intra-*stent* e um caso de reestenose na borda proximal do vaso. O padrão angiográfico da reestenose após os *stents* não recobertos foi: focal (27%), difusa intra-*stent* (18%), proliferativa intra-*stent* (9%) e oclusão crônica (45%). A figura 11 apresenta a análise angiográfica do segmento do vaso-alvo, incluindo as extremidades proximal e distal das endopróteses implantadas.

Tabela 11 - Variáveis da angiografia coronária quantitativa no segmento do vaso-alvo, pós-procedimento e aos oito meses de evolução nos pacientes com vasos pequenos tratados com *stents* com sirolimus e com *stents* não recobertos.

| | Stents com sirolimus | Stents não recobertos | p |
|--------------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------|
| DML Pós-procedimento (mm) (EP) | 2,17 (0,02) | 2,09 (2,02) | 0,181 |
| DML aos oito meses (mm) (EP) | 1,87 (0,04) | 1,26 (0,13) | <0,001 |
| Perda tardia (mm) (EP) | 0,30 (0,04) | 0,83 (0,11) | <0,001 |
| Reestenose (n) (%) | 2 (4) | 11 (36.7) | <0,001 |

EP= erro padrão; DML= diâmetro mínimo da luz.

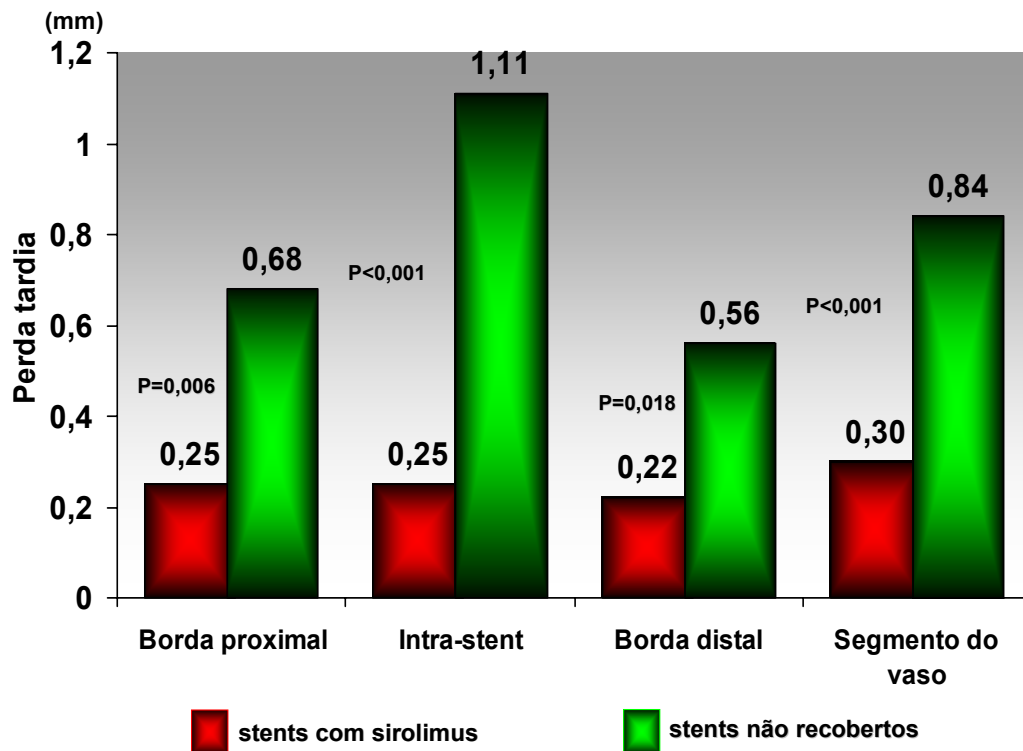


Figura 11 – Angiografia quantitativa analisando a perda tardia intra-*stent*, no segmento do vaso-alvo e nas bordas das endopróteses. O grupo dos *stents* com sirolimus apresentou menor perda tardia em relação ao dos *stents* não recobertos em todas as variáveis analisadas.

A reestenose intra-*stent*, assim como a reestenose no segmento do vaso-alvo foram significativamente menores no tratamento com o *stents* com sirolimus, como demonstra a figura 12, havendo reduções percentuais expressivas deste fenômeno, quer se considere o sítio intra-*stent*, quer se leve em conta também as margens.

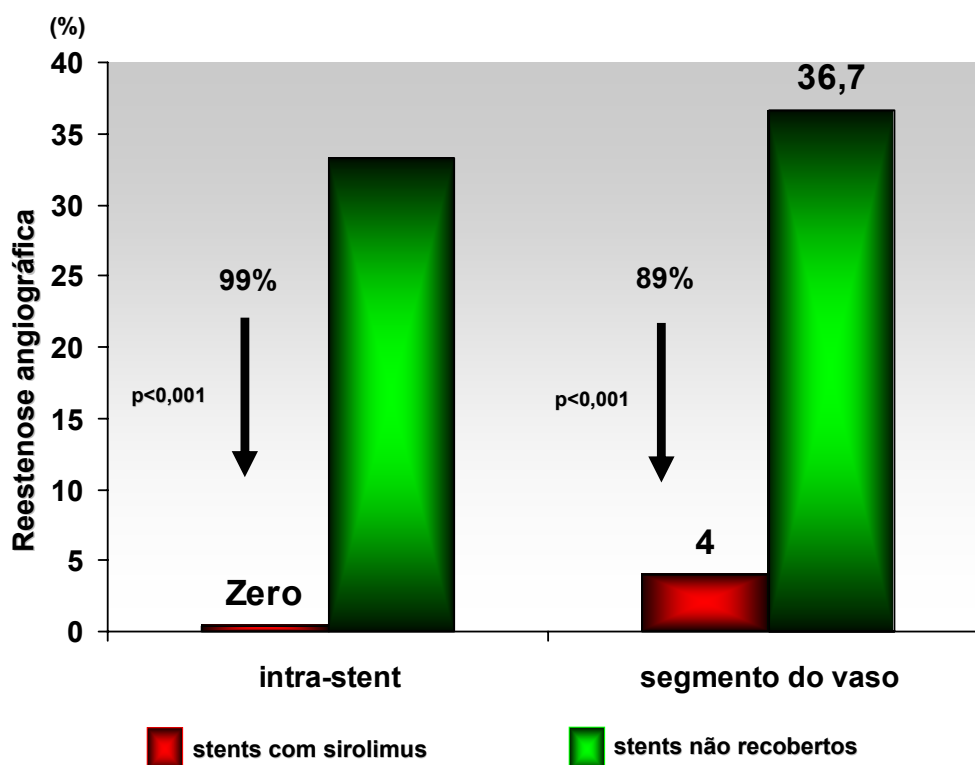


Figura 12 – Incidências de reestenose intra-*stent* e no segmento do vaso-alvo após o tratamento com os *stents* com sirolimus e com os *stents* não recobertos em pacientes com vasos de pequeno calibre. A redução da reestenose com os *stents* com sirolimus foi de 89% no segmento do vaso, não sendo observado nenhum caso de reestenose intra-*stent* com este tratamento.

3.5 Análise do ultra-som intracoronário

Dos 50 pacientes tratados com os *stents* com sirolimus, foi realizada a avaliação completa com o ultra-som em 40 pacientes, ou seja, conseguiu-se os pares de estudo (40) em 80% dos casos. Dos 30 pacientes com os *stents* não recobertos, em 26 pacientes, ou seja, em 86,6% dos casos, pois dificuldade em avançar o cateter de ultra-som no vaso-alvo (tortuosidade e calcificação), ou a qualidade insatisfatória de reprodução da fita gravada, e

mesmo a recusa de alguns pacientes para o estudo invasivo tardio, limitaram a análise da totalidade dos casos.

As variáveis ultra-sonográficas intra-*stent* obtidas durante o procedimento encontram-se na tabela 12. Através das medidas realizadas pelo ultra-som e os cálculos volumétricos, não se observou diferença significativa na média das áreas dos vasos entre os grupos de tratamento. A média da extensão dos *stents* com sirolimus foi maior que no grupo dos *stents* não recobertos.

Tabela 12 – Variáveis ultra-sonográficas dos pacientes imediatamente após o implante dos *stents*

| | Stents com Sirolimus | Stents não recobertos | p |
|---|-----------------------------|------------------------------|----------|
| Área do vaso - média- (mm ²) (EP) | 10,51 (0,34) | 9,72 (0,42) | 0,158 |
| Área do stent média - (mm ²) (EP) | 4,56 (0,13) | 4,33 (0,19) | 0,302 |
| Área luminal mínima - média pós (mm ²) (EP) | 3,85 (0,13) | 3,76 (0,16) | 0,656 |
| Extensão do <i>stent</i> média - (mm) (EP) | 20,84 (1,02) | 17,07 (0,85) | 0,012 |

EP= erro padrão.

Não houve alteração no volume dos vasos após o procedimento e no reestudo tardio, em cada um dos grupos, pela análise da média das áreas dos vasos ao longo do *stent* [10,51 (DP=0,35) *versus* 10,59 (DP=0,39) após *stents* com sirolimus e 9,72 (DP=0,43) *versus* 9,42 (DP=0,41) após *stents* não recobertos], excluindo-se portanto, qualquer fenômeno de remodelamento positivo tardio nos dois braços de tratamento. Não houve observação de mal aposição das hastes dos *stents* em nenhum dos grupos

de tratamento, quer seja imediatamente após o procedimento ou mesmo na evolução tardia.

A média do volume de hiperplasia intimal foi de $5,0\text{mm}^3$ (EP=0,77) no grupo dos *stents* com sirolimus *versus* $27,5\text{mm}^3$ (EP=3,60) no dos *stents* não recobertos ($p<0,001$). A média da área de hiperplasia intimal foi menor com os *stents* com sirolimus em relação aos *stents* não recobertos [$0,24\text{mm}^2$ (EP=0,03) *versus* $1,62\text{mm}^2$ (EP=0,19), $p<0,001$] (figura 13), e da mesma forma foi a média do percentual de obstrução intra-*stent* [5% (EP=0,77) *versus* 39% (EP=4,72), $p<0,001$] (figura 14).

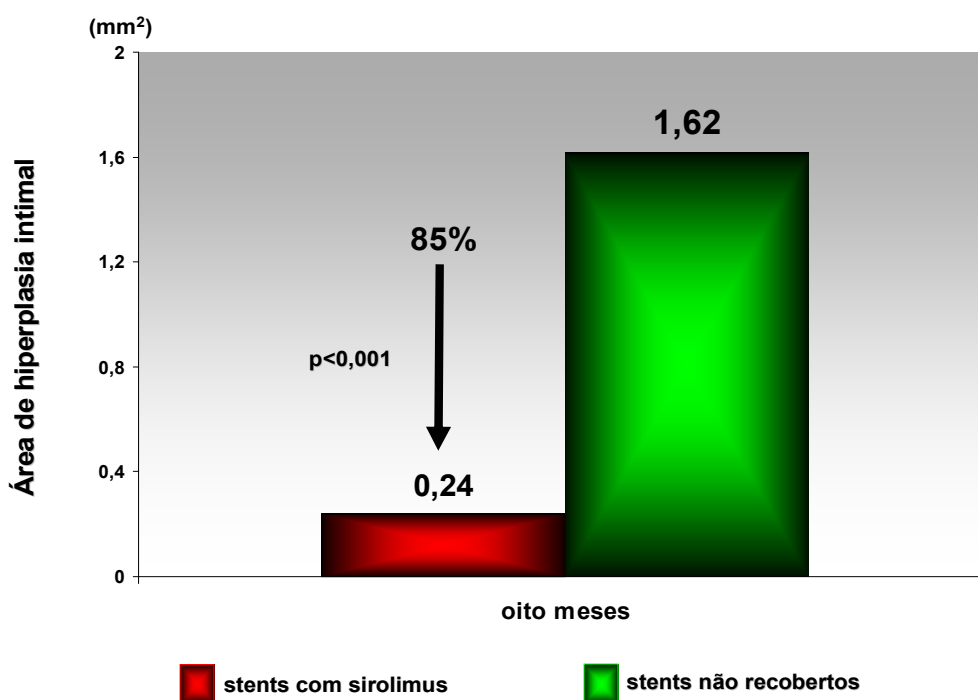


Figura 13 - Médias das áreas de hiperplasia intimal (AHI), em mm^2 , após o tratamento com *stents* com sirolimus e com *stents* os não recobertos, em pacientes com vasos de pequeno calibre. A redução da hiperplasia intimal é de 85% com o implante dos *stents* com sirolimus.

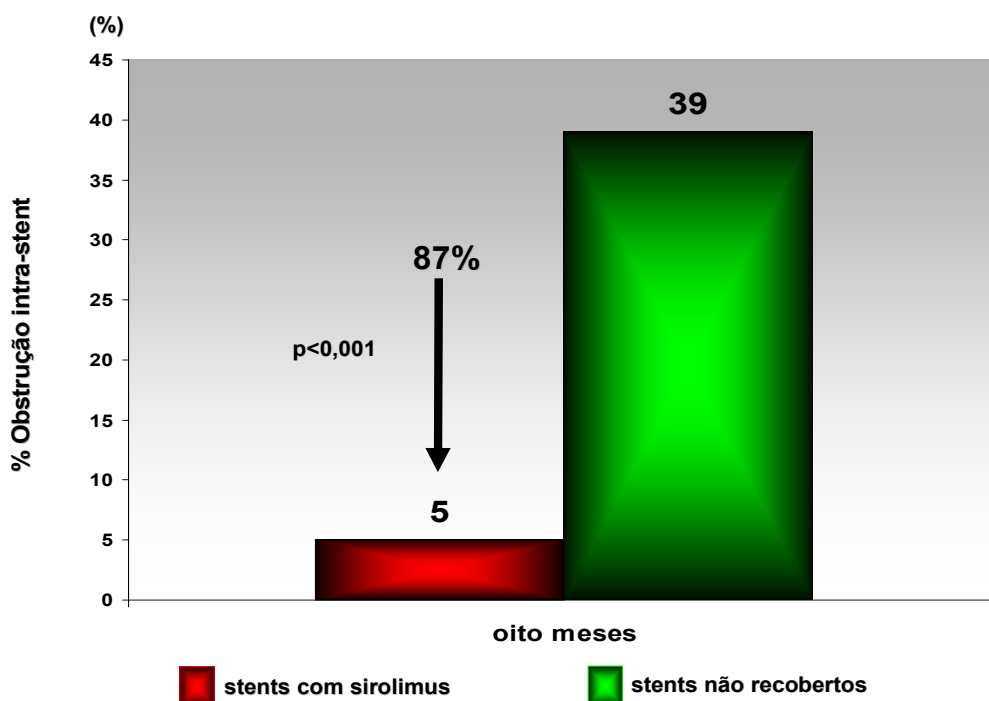


Figura 14 - Médias dos percentuais de obstrução intra-*stent* após o tratamento com *stents* com sirolimus e com os *stents* não recobertos, nos pacientes com vasos de pequeno calibre. A redução do percentual de obstrução da prótese foi de 87% com o *stent* com sirolimus [5,0% (EP=0,77) versus 39,0% (EP=4,72), p<0,001].

Imediatamente após o procedimento, não houve diferença entre as médias das áreas luminiais [4,56mm² (EP=0,13) versus 4,33mm² (EP=0,19), (p=0,357)] e entre as médias das áreas mínimas da luz [3,85mm² (EP=0,15) versus 3,76 (EP=0,19)mm², (p=0,661)], no grupo dos *stents* com sirolimus e no dos *stents* não recobertos, respectivamente. Entretanto, aos oito meses, as médias das áreas luminiais [4,54 mm² (EP=0,15) versus 2,69mm² mm²(EP=0,26), (p<0,001)] e as médias das áreas mínimas da luz [3,47mm² (EP=0,11) versus 2,40mm² (EP=0,21), (p<0,001)], foram significativamente menores no grupo dos *stents* não recobertos. Na comparação destas medidas em cada grupo, não houve diferença significativa entre o pós-

procedimento e a evolução aos oito meses, no grupo dos *stents* com sirolimus, o que não aconteceu no dos *stents* não recobertos, que apresentou decréscimo significativo da luz (figuras 15 e 16).

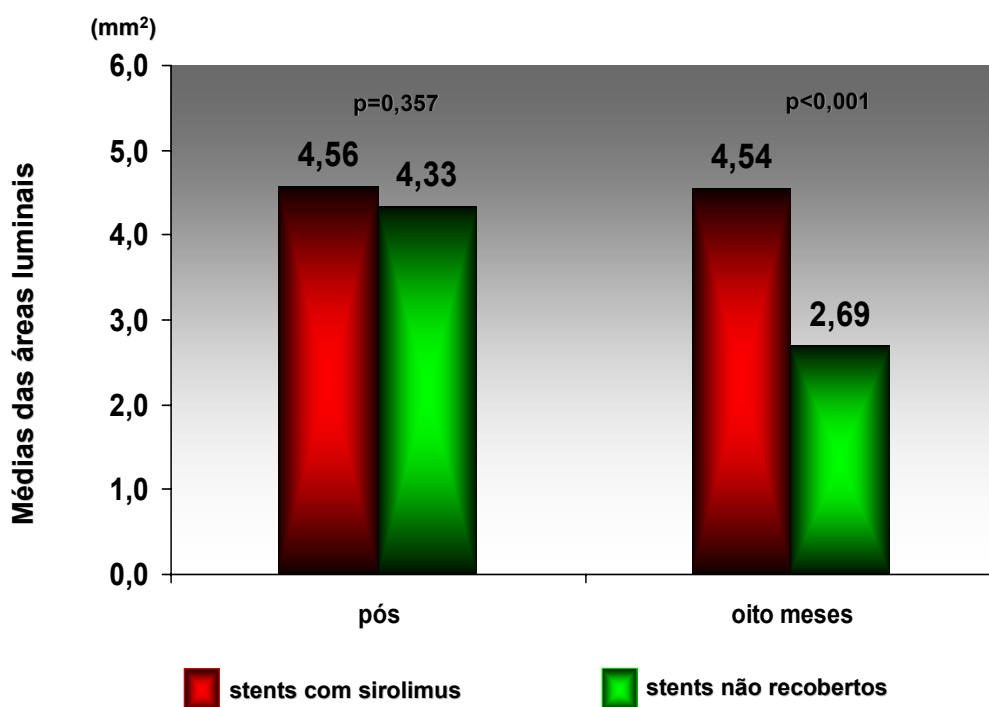
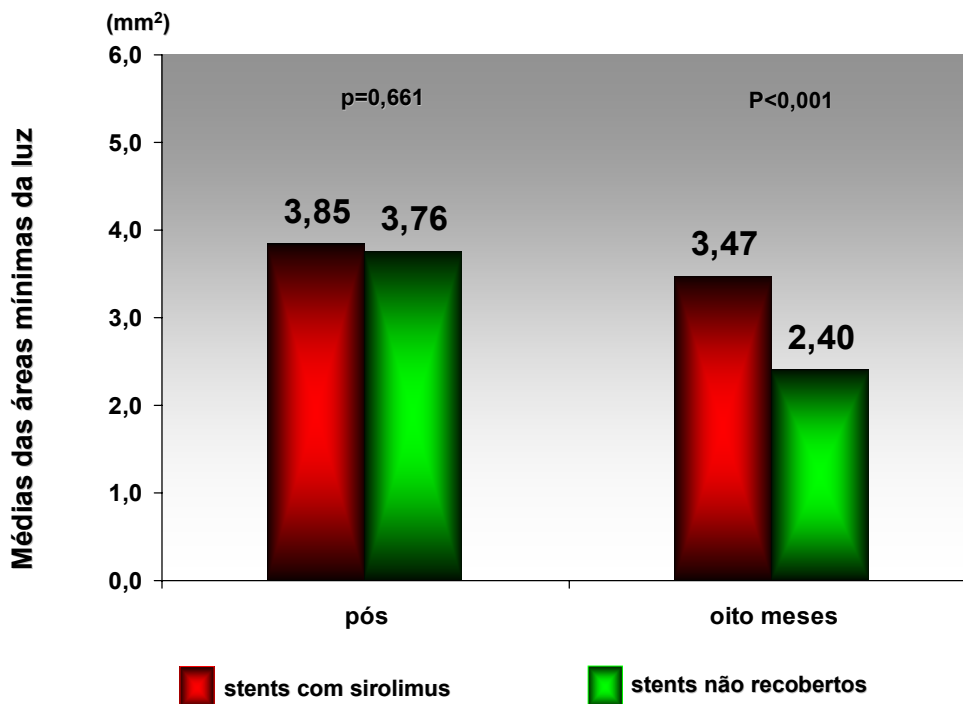


Figura 15 - Médias das áreas luminiais intra-stent nos pacientes com vasos de pequeno calibre tratados com *stents* com sirolimus ou com *stents* não recobertos (pós-procedimento e ao oitavo mês de evolução). Pós-procedimento, não houve diferença nas medidas realizadas [AL= 4,56mm² (EP=0,13) versus AL= 4,33mm² (EP=0,19), (p=0,357), no grupo dos *stents* com sirolimus e no dos *stents* não recobertos, respectivamente]. Entretanto, aos oito meses, as medidas foram significativamente menores no grupo dos *stents* não recobertos [AL= 4,54 mm² (EP=0,15) versus AL= 2,69mm² (EP=0,26) mm², (p<0,001)]. Na comparação destas medidas em cada grupo, não houve diferença significativa entre o pós-procedimento e a aos oito meses, no grupo dos *stents* com sirolimus (p=0,907), com redução significativa da luz no grupo dos *stents* não recobertos (p<0,001). AL= área da luz; EP= erro padrão.



Figuras 16 – Médias das áreas mínimas da luz intra-stent nos pacientes com vasos de pequeno calibre tratados com *stents* com sirolimus ou com *stents* não recobertos (pós-procedimento e ao oitavo mês de evolução). Pós-procedimento, não houve diferença nas medidas realizadas [AML= 3,85mm² (EP=0,15) *versus* AML= 3,76 mm² (EP=0,19), (p=0,661) no grupo dos *stents* com sirolimus e no dos *stents* não recobertos, respectivamente]. Entretanto, aos oito meses, as medidas foram significativamente menores no grupo dos *stents* não recobertos [AML= 3,47mm² (EP=0,11) *versus* AML=2,40mm² (EP=0,21), (p<0,001)]. Na comparação destas medidas em cada grupo, não houve diferença significativa entre o pós-procedimento e a evolução aos oito meses, no grupo dos *stents* com sirolimus (p=0,050), o que não aconteceu no dos *stents* não recobertos, que apresentou decréscimo significativo da luz (p<0,001); AL= área da luz; AML= área mínima da luz; EP= erro padrão.

3.5.1 Análise do ultra-som nas bordas dos *stents*

Não houve diferenças significativas nas medidas ultra-sonográficas nas bordas das endopróteses, quer seja na comparação entre os grupos, quer seja na comparação em cada grupo de tratamento ao longo do seguimento (pós-procedimento e avaliação aos oito meses); (tabela 13).

Tabela 13- Resultados da análise ultra-sonográfica das bordas das endopróteses nos pacientes com vasos de pequeno calibre tratados com *stents* com sirolimus ou com *stents* não recobertos

| | | Stents com Sirolimus | Stents não recobertos | p |
|-----------------------|------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------|
| Borda proximal | Pós-procedimento | | | |
| | AL - média [mm ² (EP)]* | 6,19 (0,34) | 4,95 (0,43) | 0,057 |
| | AV - média [mm ² (EP)]* | 11,1 (0,48) | 10,52 (0,68) | 0,188 |
| | Oito meses | | | |
| | AL - média [mm ² (EP)]* | 6,27 (0,48) | 5,22 (0,50) | 0,145 |
| | AV - média [mm ² (EP)]* | 11,49 (0,56) | 10,27 (0,82) | 0,223 |
| Borda distal | Pós-procedimento | | | |
| | AL - média [mm ² (EP)]* | 4,26 (0,22) | 4,28 (0,25) | 0,941 |
| | AV - média [mm ² (EP)]* | 8,07 (0,46) | 7,53 (0,45) | 0,406 |
| | Oito meses | | | |
| | AL - média [mm ² (EP)]* | 4,50 (0,22) | 3,93 (0,28) | 0,137 |
| | AV - média [mm ² (EP)]* | 7,74 (0,44) | 7,15 (0,54) | 0,425 |

* Entre o pós-procedimento e o oitavo mês, não houve diferença significativa nas medidas realizadas no grupo dos *stents* com sirolimus [AL na BP: 6,19 (0,34) *versus* 6,27(0,48), (p=0,887); AL na BD: 4,26 (0,22) *versus* 4,50 (0,22), (p=0,432); AV na BP: 11,1 (0,48) *versus* 11,49 (0,56), (p=0,873); AV na BD: 8,07 (0,46) *versus* 7,74 (0,44),(p=0,588)] ou no grupo dos *stents* não recobertos [AL na BP: 4,95 (0,43) *versus* 5,22 (0,50),(p=0,733); AL na BD: 4,28 (0,25) *versus* 3,93 (0,28), (p=0,393); AV na BP: 10,52 (0,43) *versus* 10,27 (0,82), (p=0,809); AV na BD: 7,53 (0,45) *versus* 7,15 (0,54),(p=0,643)]. AL= área da luz; AV= área do vaso; EP= erro padrão;BP= borda proximal; BD=borda distal.

3.6 Evolução clínica hospitalar e tardia

Os *stents* foram implantados com sucesso em 100% dos pacientes, não ocorrendo complicações maiores (óbito, infarto do miocárdio ou cirurgia de revascularização de emergência), sendo que todos os pacientes receberam alta hospitalar no dia seguinte ao procedimento. Houve elevação enzimica discreta, entre uma e duas vezes o valor de referência, não configurando, portanto, infarto do miocárdio, em três pacientes que

receberam os *stents* com sirolimus e em dois com os *stents* não recobertos [6% versus 6,6%, p=NS]. Quanto à aderência aos medicamentos prescritos, no que se refere aos antiplaquetários, verificou-se o uso de AAS associado a um tienopiridínico em 100% dos casos e todos mantiveram a associação pelo tempo prescrito (dois meses), nos dois grupos de tratamento. Não foi administrado inibidor da glicoproteína IIb/IIIa a nenhum dos casos neste estudo.

Na evolução de 30 dias, nenhum paciente referiu sintomas clínicos compatíveis com isquemia miocárdica e não foram observados casos de trombose da prótese, ou evento cardíaco maior. Portanto, a sobrevivência livre de eventos até 30 dias foi de 100%.

Todos os casos foram avaliados clinicamente aos oito meses de evolução, sendo que dois pacientes (4%) que receberam os *stents* com sirolimus necessitaram de nova revascularização da lesão-alvo. Nestes casos foi realizada nova angioplastia com o implante de um outro *stent*, com sirolimus. No tratamento com *stents* não recobertos, seis casos evoluíram com sintomas de isquemia miocárdica (20,0%), sendo que quatro pacientes (13,3%) necessitaram de nova revascularização da lesão-alvo (RLA): duas angioplastias com balão e duas cirurgias de revascularização miocárdica. Nos outros dois pacientes deste grupo não foram indicadas revascularizações adicionais da lesão-alvo, por se tratar de oclusão crônica com circulação colateral satisfatória. Assim, a sobrevivência livre de eventos e a sobrevivência livre de RLA e de revascularização do vaso-alvo (RVA) foram menores no grupo do sirolimus em comparação ao dos *stents* não

recobertos, mas sem diferença estatisticamente significativa (96% *versus* 86,7%; p=0,190) (tabela 14).

Tabela 14- Eventos cardíacos maiores até o oitavo mês de evolução nos 80 pacientes com vasos de pequeno calibre tratados com os *stents* com sirolimus ou com os *stents* não recobertos.

| | Stents com sirolimus | Stents não recobertos | p |
|---|-----------------------------|------------------------------|----------|
| ECM até o 1º mês de evolução (n) | 0 | 0 | - |
| ECM até o 8º mês de evolução (n) (%) | | | |
| Óbito | 0 | 0 | - |
| Infarto não fatal | 0 | 0 | - |
| RLA | 2 (4%) | 4 (13,3%) | |
| Cirurgia de RM | 0 | 2 (6,6%) | - |
| ICP | 2 (4,0%) | 2 (6,6%) | - |
| Total de eventos | 2 (4,0%) | 4 (13,3%) | 0,190 |
| Sobrevivência livre de RLA | 48 (96%) | 26 (86,7%) | 0,190 |
| Sobrevivência livre de Eventos Maiores | 48 (96%) | 26 (86,7%) | 0,190 |

ECM =eventos clínicos maiores; RLA = revascularização da lesão-alvo; RM = revascularização miocárdica; ICP = intervenção coronária percutânea; n= número.

4 DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstraram que o implante de *stents* com sirolimus em pacientes com vasos de pequeno calibre se acompanha de menor grau de hiperplasia intimal em comparação à resposta reparativa pós-*stents* não recobertos. Isto resultou em menor incidência de reestenose intra-*stent* e no segmento, tendo com conseqüência menores taxas de RLA e maior sobrevivência livre de eventos (SLE).

4.1 Considerações referentes à casuística

4.1.1 Aspectos clínicos

As variáveis clínicas dos pacientes deste estudo caracterizaram grupos de pacientes de pelo menos moderada complexidade para a realização de ICP. Dentre todas as características, chama a atenção a elevada prevalência de diabetes melito em 40% dos pacientes no grupo dos *stents* com sirolimus e em 30% no dos *stents* não recobertos ($p=0,368$). Nos estudos randomizados de balão *versus stents* em pacientes com vasos de pequeno calibre, com exceção dos estudos CHIVAS³⁹ e do RAP³⁶, a prevalência de diabetes foi inferior a 30%, situando-se na maioria dos estudos entre 12% e 20%. Mesmo na era dos *stents* com sirolimus, o estudo SVELT⁹⁹ foi o que incluiu mais diabéticos (26,7%), sendo que nos estudos RAVEL, SIRIUS, C-SIRIUS, E-SIRIUS e SES-SMART, esse sub-grupo representou 16%, 25%, 24%, 23% e 19,4%, respectivamente^{95-98,100}. Sendo o diabetes um preditor independente de recorrência, em todas as séries da

literatura, é de se supor que a nossa amostra seria mais propensa a este evento e, como isto não se verificou, é de se concluir que, mesmo num cenário tão adverso, o efeito anti-reestenótico é intenso e verificável. Além disto, 43,8% dos pacientes tratados com *stents* com sirolimus e 36,7% dos casos com *stents* não recobertos, na nossa investigação, apresentavam infarto prévio, sendo que mais de um terço dos casos eram previamente revascularizados (cirúrgica ou percutaneamente), ou seja, já portadores da doença e de eventos, o que os predispõem a novas intercorrências.

4.2 Considerações relacionadas à inclusão e ao desenho

4.2.1 A definição de vaso de pequeno calibre

A inconsistência de resultados dos estudos randomizados da última década, que avaliaram o implante de *stents* não recobertos em pacientes com vasos de pequeno calibre, foi devida, entre outros motivos, a diferentes critérios de definição e seleção dos então chamados vasos pequenos³⁰⁻⁴⁰.

Sendo o decréscimo do diâmetro do vaso uma variável contínua do risco de recidiva da lesão, isto deve ser levado em conta na avaliação de vasos entre dois e três milímetros e resultados díspares podem ocorrer se considerarmos como semelhantes vasos, por exemplo, de 2,20mm e de 2,60mm.

Recentemente, o desempenho dos *stents* com sirolimus também foi questionado nos pacientes com vasos pequenos, especificamente entre

2,00mm e 2,50mm de diâmetro ⁹⁶. Nos estudos C-SIRIUS e E-SIRIUS, as médias dos diâmetros de referência dos vasos foram de 2,65mm e de 2,60mm, respectivamente, o que significa que não eram pequenos o suficiente para elucidar completamente esta questão ^{97,98}.

No nosso estudo, definimos como vaso pequeno o achado na angiografia (quantitativa) de diâmetro maior que 2,20mm e menor que 2,75mm, o que resultou na seleção de pacientes com médias dos diâmetros interpolados de 2,44mm (grupo dos *stents* com sirolimus) e de 2,36mm (grupo dos *stents* não recobertos), caracterizando vasos realmente pequenos e, portanto, permitindo a avaliação do questionado desempenho destes *stents*, neste sub-grupo seletivo de casos. Da mesma forma, no estudo SVELT, utilizando estes mesmos critérios de definição, selecionou-se pacientes com vasos de 2,36mm de diâmetro, e os resultados recentemente anunciados poderão trazer novo paradigma ao implante de *stents* nos pacientes com vasos pequenos⁹⁹.

4.2.2 A escolha da prótese controle

Paralelamente ao desenvolvimento à tecnologia dos *stents* com eluição de medicamentos, modificações estruturais nas plataformas não recobertas das endopróteses, como a redução da espessura das hastes e modificações do desenho, apresentaram perspectivas de menores taxas de reestenose na evolução

tardia. O estudo ISAR-STEREO 2 ⁸¹, avaliando *stents* com estrutura metálica fina (*stent* Multilink Rx®) em comparação às próteses de hastes espessas (Bx Velocity®), demonstrou para o primeiro, redução da incidência da reestenose (17,9% versus 31,4%; p=0,001), e da RLA (12,3% versus 21,9%; p=0,002).

Isto chamou a atenção da comunidade de cardiologistas intervencionistas, que passaram a considerar este *stent* como a melhor opção para o tratamento percutâneo dos pacientes com vasos de pequeno calibre. Seqüencialmente, foi desenvolvido o *stent* Pixel®, mais arrojado ainda, e Garcia *et al* ⁸⁷ avaliando o instrumental em pacientes com vasos de 2,26mm de diâmetro, demonstrou necessidade de RLA de apenas 4,1%. Com esta prerrogativa, este *stent* constituiu-se no melhor candidato a prótese controle num estudo comparativo com a nova tecnologia, que se propunha a ter o efeito preventivo anti-reestenótico mais intenso entre todas as intervenções percutâneas.

Esta escolha por si só, faz a presente investigação ter características únicas, pois nenhuma outra existente comparou as opções de melhor desempenho em ambos os braços.

4.3 Aspectos técnicos

4.3.1 Implante direto

A técnica de implante da maioria das endopróteses no nosso estudo foi com pré-dilatação, pois nos vasos de pequeno calibre, o DML é, na grande maioria das vezes, muito pequeno para permitir a passagem do instrumental sem resistência. Esta é a razão pela qual o implante direto é mais freqüentemente observado nos vasos grandes. Os estudos que avaliaram a influência desta técnica de implante na evolução tardia de *stents* não recobertos não mostraram diferenças significantes em relação à incidência de reestenose e neste estudo, demos ao operador a de realizar a pré-dilatação a seu critério. Nos estudos E-SIRIUS⁹⁷ e no C-SIRIUS⁹⁸, o implante direto do *stent* foi realizado em 25% e 31% dos casos, respectivamente, ao contrário do SES-SMART¹⁰⁰, que por questões protocolares, exigiu a pré-dilatação, acreditando que o implante direto de próteses liberadoras de medicamentos em lesões muito calcificadas e graves, pudesse lesar a cobertura do *stent* e, assim, impedir o efeito farmacológico da prótese. Contudo, os estudos recentes que avaliaram o implante direto da prótese, utilizando os *stents* com sirolimus, não observaram diferenças quanto à reestenose. Por isto, decidimos, no presente estudo, facultar a pré-dilatação, mimetizando o que se faz na prática e entendendo que a eventual heterogeneidade de decisões, em nada

representando um viés, teria um resultado muito mais aplicável às necessidades, que englobam estas diferentes opções⁸⁵.

4.3.2 Pós-dilatação com altas pressões

A realização da pós-dilatação no nosso estudo não foi uma prática freqüente, sendo que em alguns estudos, isto tem ocorrido em até 64% dos casos⁹⁷. Obviamente que a opção pela pós-dilatação depende dos resultados em termos de expansão da prótese e aposição das hastes, após a liberação. Neste estudo, as endopróteses foram liberadas com altas pressões (médias de 14,9 atm e 14,4 atm) e todos os procedimentos foram monitorados com o ultra-som, que garantiu a aferição dos resultados finais e facilitou a opção de acordo com os achados, pois o que realmente é importante, em relação aos resultados tardios, é a qualidade do resultado imediato, e não a prática simplesmente da pós-dilatação sem qualquer critério.

4.3.3 Número de próteses

Outro ponto importante do aspecto técnico do implante da prótese em nosso estudo foi a utilização de apenas um *stent* por paciente na maioria dos casos. Com exceção de quatro pacientes que receberam próteses não planejadas (dissecções na pré-dilatação), todos os outros 76 pacientes (95%) receberam um único *stent*. Em outros estudos com *stents* com

sirolimus, a incidência foi de até 1,8 próteses por pacientes, com mais de uma prótese por lesão em 48% dos casos ⁹⁷. Apesar desta diferença entre nosso estudo e os achados da literatura, ressalta-se que foi seguido rigorosamente o mandamento de cobrir completamente a lesão-alvo [extensão do *stent*/extensão da lesão (ES/EL) = 1,4 e 1,5]. Se isto pode ser conseguido com um número menor de próteses, consideramos mais vantajoso, pois elevadas relações ES/EL também podem ter impacto negativo na evolução.

4.3.4 Protocolo medicamentoso adjunto

Na questão do tratamento medicamentoso adjunto, a antiagregação plaquetária (AAS associado aos tienipiridínicos) prescrita por dois meses, nos dois grupos de tratamento, seguem os protocolos dos estudos FIM ⁹⁴ e RAVEL ⁹⁵, e observando-se excelente evolução clínica em oito meses de acompanhamento, deve-se enfatizar que não foi utilizado inibidor da glicoproteína IIb/IIIa em nenhum caso, apesar de ter sido dada a opção da prescrição ao operador. A finalidade da terapêutica anti-plaquetária é fundamentalmente a prevenção da oclusão aguda e sub-aguda, já que seu efeito na prevenção da reestenose não foi comprovado ⁷². Como não se verificou trombose protética, concluiu-se que os implantes foram tecnicamente bons, atendendo aos requisitos básicos de expansão para prevenção da oclusão e que o protocolo medicamentoso foi adequado para

garantir que a primeira fase do processo reparativo não redundasse numa resposta exagerada do acarpetamento trombótico.

4.4 Achados da angiografia coronária quantitativa *off line*

A angiografia coronária quantitativa *off line*, já amplamente validada ¹¹, não evidenciou diferenças significantes entre os dois grupos de pacientes quanto às características pré e pós-procedimento, demonstrando que a técnica do implante foi igualmente eficaz em ambos os grupos de tratamento, independentemente das próteses utilizadas.

Contudo, na angiografia aos oito meses de evolução, o importante efeito dos *stents* com sirolimus se verificou pela perda tardia intra-*stent*, que foi significativamente menor em relação à dos *stents* não recobertos. Enfatiza-se que, por termos rigorosamente observado a exigência técnica de não se lesar as bordas no pré e pós-dilatação, os nossos resultados, neste quesito altamente dependente do operador, foram adequados, de tal sorte que o chamado efeito de bordas não ensombreceu o efeito da prótese. Este pôde ser avaliado, portanto, sem interferência de outros fatores que não o mérito da eficácia da nova tecnologia propriamente dita. O resultado disto foi a significativa redução da reestenose, mesmo no difícil cenário dos vasos de pequeno calibre.

4.5 Achados do ultra-som

O mais importante achado ultra-sonográfico foi a detecção do mecanismo de benefício da prótese com liberação de sirolimus em relação ao *stent* não recoberto, ou seja, a inibição (em 87%) da excessiva hiperplasia intimal, avaliada pelo percentual de obstrução do volume da luz. Este achado de intensa redução da hiperplasia intimal intra-*stent*, tem sido constante em todos os estudos com *stents* com sirolimus que utilizaram a ferramenta do ultra-som como avaliação. O percentual de obstrução da luz no nosso estudo foi de 5,0% (EP=0,77) no grupo dos *stents* com sirolimus e de 39% (EP=4,72) no dos *stents* não recobertos, ($p < 0,001$). A média das áreas de hiperplasia intimal obtida nesta investigação ($0,24\text{mm}^2$) foi semelhante às observadas no estudo SVELT⁹⁹ ($0,08\text{mm}^2$) e também nos estudos com *stents* com sirolimus em vasos maiores, como o RAVEL⁹⁵ e o SIRIUS⁹⁶ ($0,11\text{mm}^2$ e $0,50\text{mm}^2$, respectivamente), o que significa que a inibição da hiperplasia intimal com estes *stents* independe do tamanho do vaso. Já, o encontro de média da hiperplasia intimal no tratamento com os *stents* não recobertos e de hastes finas, que foram aqui empregados (Pixel®), foi de $1,62\text{mm}^2$, menor que as observadas nos estudos DANTE⁷² ($3,05\text{mm}^2$) e nos respectivos braços dos estudos RAVEL⁹⁵ e SIRIUS⁹⁶ ($2,05\text{mm}^2$ e $2,70\text{mm}^2$, respectivamente) que utilizaram os *stents* não recobertos de hastes mais espessas. Acresce-se a isto a ausência de qualquer outra ação deste medicamento antiproliferativo na lâmina elástica externa do vaso, levando a um remodelamento positivo, mal-aposição das

endopróteses, com potenciais fenômenos de trombose. Isto foi identificado pela média das áreas dos vasos que foram semelhantes nos dois grupos, no pós-procedimento e na evolução aos oito meses, assim como pela análise subjetiva, em que também não foram observados fenômenos de aposição incompleta das hastes das próteses, em ambos os tratamentos.

Diferentemente do que foi observado em vasos grandes, o implante de *stents* em vasos pequenos é realizado com maior razão entre o tamanho do *stent* e o diâmetro do vaso, favorecendo a impactação das hastes na placa de ateroma. Assim, a observação de aposição incompleta dos *stents* é, geralmente, menos freqüente nos vasos pequenos. No estudo RAVEL⁴³, por exemplo, a média dos diâmetros dos vasos dos dez pacientes que apresentaram aposição incompleta dos *stents* foi de 3,16mm (DP=0,57), enquanto que a dos 38 pacientes com *stents* bem apostos foi de 2,79mm (DP=0,43), ($p < 0,05$).

No nosso estudo também não foram observadas alterações nas medidas ultra-sonográficas que avaliaram as dimensões dos segmentos proximal e distal dos vasos, quer seja a média das áreas dos vasos, das placas ou dos lumens arteriais, em ambos os grupos de tratamento. Entretanto, não se pode deixar de observar que a análise ultra-sonográfica das bordas das endopróteses apresenta algumas limitações em relação à análise da angiografia, pois seis pacientes que apresentaram reestenose em um grupo ou no outro não puderam ter as bordas das endopróteses avaliadas pelo ultra-som.

4.6 Desempenho dos *stents* não recobertos

Os resultados da presente análise comparados aos de *Garcia E et al*⁸⁷ demonstram que a reestenose foi maior neste estudo, porém as características dos pacientes tratados nos dois estudos apresentam diferenças significantes. Apesar dos vasos do nosso estudo terem sido um pouco maiores [2,37mm (EP=0,03) *versus* 2,26mm (DP=0,34)], foram incluídos mais diabéticos (30% *versus* 25%); as lesões foram mais longas [12,87mm (EP=0,52) *versus* 10,3mm (DP=4,46)] e também apresentaram maior porcentual de obstrução da luz pré-procedimento [70,57% (EP=1,74) *versus* 60,6% (DP=11,2)]. Tendo em consideração os resultados tardios no nosso estudo, a perda tardia foi maior [1,11mm (EP=0,13) *versus* 0,73mm (DP=0,37)], e o foram também a reestenose intra-*stent* e no segmento do vaso (33,3% e 36,6% *versus* 19,3% e 20,6%, respectivamente). Lembramos entretanto que, o estudo de *Garcia E et al* ainda não publicado, foi delineado para avaliar o sucesso primário do procedimento com a técnica de implante direto da endoprótese e, seus achados, ainda não adjudicados podem não ser definitivos.

Por outro lado, os resultados do nosso estudo, no grupo de pacientes tratados com os *stents* não recobertos, foram muito consistentes com os resultados de outros estudos que também avaliaram próteses não recobertas em vasos de pequeno calibre. Aliás, analisando conjuntamente as diferentes variáveis que caracterizam os grupos de pacientes nestes estudos, observa-se que os nossos resultados foram muito satisfatórios com

a endoprótese controle, com o índice de reestenose binária mais baixo dentre os estudos recentes de vasos de pequeno calibre (tabela 15).

Tabela 15– Variáveis clínicas e angiográficas nos diferentes estudos que avaliaram próteses não recobertas em pacientes com vasos pequenos.

| Estudo Variáveis | Metanálise Moreno et al⁵⁸ | SIRIUS⁹⁶ (vasos pequenos) | E-SIRIUS⁹⁷ | C-SIRIUS⁹⁸ | SES- SMART¹⁰⁰ | Devito |
|-----------------------------------|---|---|------------------------------|------------------------------|---|---------------|
| Diabetes | - | 30% | 27% | 24% | 29% | 30% |
| Variáveis angiográficas | | | | | | |
| DR (mm/DP) | 2,36 | 2,35(0,22) | 2,51(0,37) | 2,62(0,35) | 2,17(0,26) | 2,37(0,03) |
| Extensão (mm/DP) | 9,8 | - | 15,1(6,5) | 12,6(5,2) | 10,66(5,51) | 12,87(0,52) |
| PT intra- stent (mm/DP) | 0,76 | 0,93(0,60) | 1,05(0,61) | 1,02(0,69) | 0,90(0,62) | 1,11(0,13) |
| PT no segmento (mm/DP) | - | 0,78(0,56) | 0,80(0,57) | 0,79(0,74) | 0,69(0,61) | 0,83(0,11) |
| Reestenose intra-stent | 25,8% | 33,9% | 41,7% | 45,5% | 49,1% | 33,3% |
| Reestenose no segmento | - | 42,9% | 42,3% | 52,3% | 53,1% | 36,7% |

DR= diâmetro de referência; PT= perda tardia; *DP=desvio padrão; n=número

4.7 Desempenho dos *stents* com sirolimus

A tabela 16 põe em perspectiva as variáveis de maior importância dos principais estudos empregando os *stents* com sirolimus nos pacientes com vasos de pequeno calibre.

Tabela 16- Variáveis clínicas e angiográficas entre os diferentes estudos que avaliaram próteses com sirolimus em pacientes com vasos pequenos.

| Estudo Variáveis | SVELT⁹⁹ | SIRIUS⁹⁶ (vasos pequenos) | E-SIRIUS⁹⁷ | C-SIRIUS⁹⁸ | SES-SMART¹⁰⁰ | Devito |
|-----------------------------------|---------------------------|---|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|---------------|
| Diabetes | 26% | 27% | 19% | 24% | 19% | 40% |
| Variáveis angiográficas | | | | | | |
| DR (mm) (DP) | 2,36(0,33) | 2,28(0,22) | 2,60(0,37) | 2,65(0,30) | 2,22(0,29) | 2,44(0,02) |
| Extensão (mm) (DP) | 14,5(6,6) | - | 14,9(5,4) | 14,5(6,3) | 13,01(6,53) | 13,75(0,92) |
| PT intra-stent (mm) (DP) | 0,21 | 0,16(0,38) | 0,20(0,38) | 0,12(0,37) | 0,16(0,38) | 0,25(0,03) |
| PT no segmento (mm) (DP) | 0,21 | 0,33(0,47) | 0,19(0,38) | 0,12(0,35) | 0,16(0,46) | 0,30(0,04) |
| Reestenose intra- <i>stent</i> | 3,2% | 1,8% | 3,9% | 0,0% | 4,9% | 0,0% |
| Reestenose no segmento | 6,3% | 16,4% | 5,9% | 2,3% | 9,8% | 4,0% |

DR=diâmetro de referência; PT= perda tardia; DP=desvio padrão; n=número.

Assim, a incidência de diabetes no nosso estudo foi praticamente duas vezes maior que nos demais, sem que este fato tenha aumentado as taxas de reestenose, que aliás, são as mais baixas de todas estas investigações. Com exceção do estudo SIRIUS, que apresentou uma taxa de reestenose nove vezes maior no segmento do vaso-alvo em relação ao interior do *stent*, devido ao efeito das bordas, todos os outros estudos apresentam resultados muito consistentes: perda tardia intra-*stent* menor que 0,25mm, reestenose intra-*stent* inferior a 5,0% e pequeno aumento dos casos de reestenose no segmento da lesão, com proporção muito menor que a observada no estudo SIRIUS⁹⁶.

Assim, pode-se afirmar que na nossa experiência, o resultado do tratamento de vasos de pequeno calibre com os *stents* com sirolimus foi de excelência, como os observados nos recentes estudos da literatura. A incidência de reestenose nas bordas das endopróteses foi muito baixa, em decorrência da estrita observância das recomendações técnicas pelo operador.

4.8 Aspectos técnicos relevantes para a obtenção de bons resultados

As recomendações para o implante de *stents* não recobertos na última década, enfatizaram a obtenção de maior luz arterial possível para mais bem acomodar a hiperplasia e assim, reduzir a reestenose; tanto é que se cunhou a expressão “bigger is better” para sintetizar esta norma. Não havia preocupações excessivas com o efeito das bordas, que mesmo

existindo, nunca chegou a ofuscar o efeito anti-reestenótico da prótese em si que, a despeito de ter uma recidiva menor que a do balão, ainda mantinha níveis de recorrência da ordem de 20 a 25%.

Porém, na investigação dos *stents* liberadores de medicamentos, que apresentaram redução importante da hiperplasia intimal intra-*stent*, como por exemplo, no estudo SIRIUS, o achado dos efeitos das bordas chamou a atenção, pois foram os responsáveis pelas recorrências observadas neste estudo. Novas observações de ordem técnica foram então implementadas para orientar o implante da prótese, nesta nova perspectiva.

No estudo SES-SMART, a perda tardia intra-*stent* encontrada foi de apenas 0,16mm, demonstrando portanto, efeito muito favorável de inibição da hiperplasia intimal com esta prótese. Quando se considerou todo o segmento do vaso-alvo, a reestenose praticamente foi duas vezes maior que a encontrada no interior da prótese (4,9% a 9,8%). Considerando os diferentes aspectos clínicos e angiográficos do estudo SES-SMART¹⁰⁰, a exigência protocolar de pré-dilatação neste estudo, não imposta nos estudos C-SIRIUS e E-SIRIUS, por exemplo, pode ter influenciado os resultados. Em vasos tão pequenos, quanto os desse estudo (DR= 2,20mm), a pré-dilatação pode, com maior frequência, causar lesão no segmento proximal ao sítio de implante do *stent* e, conseqüentemente, estimular o crescimento intimal nas bordas da endoprótese. Isto é ainda mais evidente quando a pré-dilatação é realizada com balões com as mesmas dimensões dos vasos-alvo e com extensões iguais às dos *stents* a serem implantados. No estudo SES-SMART, a razão entre o diâmetro do balão e o do vaso foi de 0,98

(DP=0,15), sendo a média das extensões do balão na pré-dilatação de 17,63mm (3,96), enquanto a dos *stents* implantados foi de 16,99mm (5,71). No nosso estudo, o implante direto da prótese ocorreu em somente 22% dos casos, semelhantemente aos estudos C-SIRIUS (31%) e E-SIRIUS (26%).

Outro aspecto relevante é o da cobertura da lesão pela prótese. A cobertura metálica incompleta no implante de *stents* com sirolimus pode influenciar os resultados tardios. Os estudos C-SIRIUS e E-SIRIUS apresentaram razão entre a extensão do *stent* e a da lesão de 1,7 e 1,8, respectivamente, da mesma forma que o estudo RAVEL, que não exibiu reestenose no seguimento de seus pacientes, durante o primeiro ano⁹⁵. Apesar das lesões do C-SIRIUS terem sido mais complexas do que as randomizadas no estudo RAVEL, exigindo a utilização de mais de uma prótese por lesão em 48% dos casos (67% destes com sobreposição das hastes), as taxas de reestenose foram muito baixas (0% intra-*stent* e 2,3% no segmento do vaso-alvo), demonstrando que o emprego de próteses mais longas é melhor, mesmo que se tenha que utilizar mais de uma prótese, o que se deve fazer com sobreposição das hastes em dois ou três milímetros. Isto evita que os extremos da lesão-alvo sejam expostos ao trauma do balão, e conseqüente, à proliferação intimal. No nosso estudo, as endopróteses com sirolimus foram implantadas com a razão ente a extensão do *stent* e da lesão de 1,4 e, apesar da baixa incidência de reestenose (0% intra-*stent* e 4% no segmento do vaso-alvo), cremos que os dois casos de recidiva da lesão na borda proximal do *stent* poderiam eventualmente ter se beneficiado do emprego de próteses mais longas ainda.

Outro aspecto técnico importante diz respeito à pós-dilatação. No estudo C-SIRIUS foi realizada em 64% dos casos, com média das pressões de insuflação de 17,3 atm (DP=3,4), utilizando em metade dos casos balões mais curtos que os *stents* implantados⁹⁸. Já no E-SIRIUS, apesar de utilizarem múltiplos *stents* em 48% dos casos, realizou a pós-dilatação em apenas 34% destes. Na avaliação tardia pelo ultra-som, encontrou-se aposição e expansão satisfatórias das endopróteses na maioria, com mínima hiperplasia intimal, questionando-se assim, a necessidade sistemática de pós-dilatação como recurso para a obtenção de menor reestenose na evolução⁹⁷.

4.9 A perda tardia e a reestenose

Pode parecer curioso que o nosso estudo tenha apresentado um dos menores níveis de reestenose entre todos os estudos empregando *stents* com sirolimus em vasos pequenos, mas que por outro lado tenha maior perda tardia intra-*stent* (0,25mm) e no segmento do vaso-alvo (0,30mm) entre eles. No outro extremo desta correlação encontram-se os achados do SES-SMART com apenas 0,16mm de perda tardia no segmento do vaso, e taxas de 9,8% de reestenose¹⁰⁰. Quando analisamos outros *stents* com medicamentos, e com o paclitaxel, no estudo TAXUS IV, a perda tardia intra-*stent* e no segmento do vaso-alvo foi de 0,39mm e de 0,23mm, com reestenose de apenas 5,5% e de 7,9%, respectivamente¹⁰¹.

Como compatibilizar estes dados?

Acontece que para o entendimento dos dados que avaliam a resposta cicatricial do vaso após ICP, é preciso entender-se que, a correlação da perda tardia (variável contínua) com a reestenose binária (variável categórica), não é linear. Com a observação dos inúmeros estudos que avaliaram estratégias de redução da reestenose, notou-se que, a perda tardia de até 0,30mm está geralmente relacionada a baixas taxas de reestenose (menor que 10%), como as observadas nos estudos já discutidos. A reestenose passa a ocorrer com maior frequência quando os valores de perda tardia encontram-se acima de 0,30mm, sendo que quando esta for maior que 0,60mm, há poucos indícios de algum efeito anti-reestenótico de impacto.

A compreensão desta correlação esclarece, por exemplo, porque diferentes graus de supressão da hiperplasia intimal entre o sirolimus e o paclitaxel nos estudos RAVEL [PT=-0,001mm (DP= 0,33)] e TAXUS II [PT= 0,31mm (DP=0,38)] não tiveram impacto essencialmente diverso na necessidade de RLA e de RVA^{98,102}. Esclarece também os nossos achados, que a uma análise menos percuciente poderiam parecer contraditórios.

4.10 Resultados clínicos

A significativa redução da reestenose pelo tratamento com os *stents* com sirolimus (4% versus 36,6%, $p < 0,001$) teve impacto na sobrevivência livre de eventos cardíacos maiores aos oito meses de evolução que foi aumentada em dez pontos percentuais (96% versus 86,7%), demonstrando a tradução clínica dos achados angio e ultra-sonográficos.

A incidência de eventos cardíacos maiores reúne a ocorrência de óbito, infarto e da necessidade de RLA. Não houve, no presente estudo, eventos até o primeiro mês de evolução, assim como não houve óbitos durante todo o período de seguimento clínico. Isto é reflexo da elevada segurança da técnica de implante dos *stents* nos dias atuais, associada à eficiente antiagregação plaquetária. Em grande proporção, portanto, o impacto clínico deve-se à redução de novas revascularizações no braço dos *stents* com medicamentos, que reduzindo a RLA e a RVA conseguiram diminuir em quase quatro vezes os eventos na evolução.

Também, no estudo SES-SMART houve 9,3% de ECM com os *stents* com sirolimus e 31,3% com os *stents* não recobertos ($p < 0,001$). Apesar da menor necessidade de RLA no emprego dos *stents* com sirolimus (7% versus 21%, $p = 0,02$), houve no grupo do *stent* controle, 10,1% de outros eventos na evolução, incluindo dois óbitos, dez infartos e quatro casos de trombose do *stent*, em contrapartida a 2,3% de eventos com os *stents* com sirolimus¹⁰⁰. Entretanto, esclareça-se que esta ocorrência é pontual, visto que a incidência de trombose da prótese é, na maioria das

experiências, inferior a 0,5%, mesmo em pacientes com vasos de pequeno calibre e outras complexidades angiográficas ⁹⁴⁻⁹⁹.

É interessante mencionar que a reestenose angiográfica não se acompanha linearmente da necessidade de RLA, nem da incidência de ECM, mas usualmente metade dos pacientes com diagnóstico de reestenose angiográfica acabam necessitando de nova RLA, com manifestação clínica espontânea ou após pesquisa objetiva de isquemia miocárdica. Sabe-se que quanto maior a reestenose angiográfica, maior a RLA. No estudo E-SIRIUS, por exemplo, 42,3% dos pacientes tratados com o *stents* não recobertos apresentaram reestenose; destes, quase a metade (20,9%) foram referidos para revascularização ⁹⁷.

4.11 Limitações

Entre as limitações deste estudo, a ausência de randomização seria um dos aspectos a ser mencionado. Questões logísticas da época, referentes à disponibilidade limitada das endopróteses com sirolimus, impediram o delineamento do estudo com previsão de inclusão por um ano. No entanto, ressalta-se que os dois grupos de tratamentos foram bastante homogêneos em todas as variáveis relacionadas à recidiva da lesão, o que ameniza este aspecto.

Além disto, a forma seqüencial de inclusão dos casos e as diferenças estruturais das endopróteses impediram a análise cega dos resultados. Entretanto, a análise dos resultados por meio da angiografia e do

ultra-som intracoronário, com medidas quantitativas precisas e objetivas, em um laboratório que exibe experiência reconhecida neste campo, ameniza este aspecto.

4.12 Implicações clínicas

Frente aos nossos achados, entendemos que, na fase atual, o tratamento de vasos com diâmetro de referência inferior a 2,75mm sofreu profunda modificação com o surgimento dos *stents* liberadores de sirolimus. Se ao longo de três décadas os vasos pequenos continuavam a representar um desafio à Cardiologia Intervencionista, por não responderem diferentemente dos balões ou dos *stents*, hoje demonstram melhores resultados quando tratados com esta nova tecnologia. E a melhoria documentada verificou-se nas duas dimensões objetivas: angiográfica e ultra-sonográfica.

Além disto, é possível que em futuro próximo, com a redução dos custos das endopróteses, o emprego dos *stents* com sirolimus nos pacientes com vasos de pequeno calibre apresente ainda melhor relação de custo-benefício em comparação ao dos *stents* não recobertos, devido à menor revascularização da lesão-alvo, à menor necessidade de internações e à menor prescrição de medicamentos na evolução.

5 CONCLUSÕES

Os resultados deste presente estudo permite-nos concluir que:

1. O implante de *stents* com sirolimus em pacientes com vasos de pequeno calibre apresenta menor hiperplasia intimal, avaliada pelo ultra-som intracoronário, em relação aos *stents* não recobertos com estrutura metálica fina.
2. Os volumes do vaso e da carga de placa no segmento do vaso-alvo e os volumes da luz nas bordas (5mm) proximal e distal à endoprótese são semelhantes nos dois grupos de tratamento, tanto logo após o procedimento como na evolução tardia. Entretanto, o volume da luz intra-*stent* apresenta decréscimo significativo na evolução tardia após o tratamento com os *stents* não recobertos em relação aos *stents* com sirolimus.
3. As medidas angiográficas referentes ao resultado imediato do procedimento (diâmetro mínimo da luz, percentual de estenose, ganho agudo) são semelhantes após o implante de ambos os tipos de *stents*.
4. As medidas angiográficas referentes ao resultado tardio (percentual de estenose, perda tardia e reestenose) são significativamente menores após o implante dos *stents* com sirolimus. O diâmetro

mínimo da luz no resultado tardio é significativamente maior após o implante dos *stents* com sirolimus.

5. A incidência de óbito e de infarto do miocárdio não fatal não difere entre os grupos. Porém, a revascularização da lesão-alvo é cerca de dez pontos percentuais menor nos pacientes que receberam *stents* com sirolimus, ainda que esta diferença não tenha apresentado significância estatística na presente investigação.

6 ANEXOS

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 o Sr(a). seja tratado por uma angioplastia com o implante do *stent*.

Entretanto, a sua artéria coronária a ser tratada é de pequeno calibre e apresenta chance de 30% a 40% de apresentar nova obstrução em seis a oito meses de evolução.

Estudos prévios mostraram que um *stent* com medicamento (chamado sirolimus) pode reduzir a chance desta recorrência em pacientes com artérias grandes. Ainda não sabemos se isto será possível em artérias pequenas como a sua. Assim, estamos realizando um estudo em pacientes com artérias pequenas, nos quais alguns pacientes receberão o *stent* com medicamento e outros o *stent* sem medicamento, para comparar e avaliar a chance da recorrência de nova obstrução na evolução. Leia atentamente este formulário antes de decidir se participa ou não desta avaliação. Pergunte tudo que não compreender 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. Alguns pacientes receberão o *stent*

com medicamento e outros o *stent* sem medicamento, não sendo possível saber qual destes o Sr(a). irá receber. Terminado o procedimento, o balão é desinsuflado e é então removido junto com o cateter. 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 suas queixas deverão desaparecer ou diminuir.

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%.

Sobre esta investigação

Você deverá retornar ao ambulatório para controle clínico aos 30 dias, três, seis e oito meses após a alta hospitalar. Para avaliar o resultado do implante do *stent* após a fase de cicatrização, uma nova angiografia será realizada aos oito 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, ou outro médico do Serviço de Cardiologia Invasiva deste Hospital.

Investigador: Dr. Fernando S Devito

Telefone: (017) 35224516 ou (11)5085-4141

CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador 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 do investigador

ANEXO B

Anexo B - Relação dos 80 casos do estudo, discriminando o número de pacientes (N), o tipo de tratamento (1 = *stents* com sirolimus; 2 = *stents* não recobertos) e as variáveis angiográficas quantitativas: diâmetro de referência interpolado (DRI), diâmetro mínimo da luz pré (DMLpré), pós-procedimento (DMLpós), ganho agudo (GA), diâmetro mínimo da luz tardio (DMLt), perda tardia intra-*stent* (PT_{is}) e perda tardia no segmento do vaso-alvo (PT_{sv}).

| N | GRUPO | DRI (mm) | DML pre (mm) | DML pos (mm) | GA (mm) | DML t (mm) | PT _{is} (mm) | PT _{sv} (mm) |
|----|-------|----------|--------------|--------------|---------|------------|-----------------------|-----------------------|
| 1 | 1 | 2,42 | 0,49 | 2,34 | 1,85 | 2,06 | 0,28 | 0,23 |
| 2 | 1 | 2,30 | 0,67 | 2,31 | 1,64 | 2,15 | 0,16 | 0,13 |
| 3 | 1 | 2,55 | 0,99 | 2,44 | 1,45 | 2,22 | 0,22 | 0,12 |
| 4 | 1 | 2,64 | 0,83 | 2,56 | 1,73 | 1,56 | 1,00 | 0,95 |
| 5 | 1 | 2,37 | 0,79 | 2,37 | 1,58 | 2,10 | 0,27 | 0,18 |
| 6 | 1 | 2,37 | 0,48 | 2,22 | 1,74 | | | |
| 7 | 1 | 2,46 | 0,71 | 2,45 | 1,74 | 2,23 | 0,22 | 0,16 |
| 8 | 1 | 2,48 | 0,64 | 2,35 | 1,71 | 2,16 | 0,19 | 0,18 |
| 9 | 1 | 2,39 | 0,77 | 2,60 | 1,83 | | | |
| 10 | 1 | 2,12 | 0,64 | 2,29 | 1,65 | 2,09 | 0,20 | 0,14 |
| 11 | 1 | 2,37 | 0,65 | 2,28 | 1,63 | 2,12 | 0,16 | 0,15 |
| 12 | 1 | 2,35 | 0,35 | 2,25 | 1,90 | 2,10 | 0,15 | 0,13 |
| 13 | 1 | 2,45 | 0,82 | 2,41 | 1,59 | 2,28 | 0,13 | 0,34 |
| 14 | 1 | 2,45 | 1,13 | 2,33 | 1,20 | | | |
| 15 | 1 | 2,33 | 0,66 | 2,37 | 1,71 | 2,15 | 0,22 | 0,47 |
| 16 | 1 | 2,56 | 0,45 | 2,50 | 2,05 | 2,33 | 0,17 | 0,30 |
| 17 | 1 | 2,42 | 0,53 | 2,38 | 1,85 | 2,27 | 0,11 | 0,18 |
| 18 | 1 | 2,39 | 0,62 | 2,38 | 1,76 | 2,27 | 0,11 | 0,16 |
| 19 | 1 | 2,52 | 1,30 | 2,44 | 1,14 | 2,28 | 0,16 | 0,20 |
| 20 | 1 | 2,58 | 0,71 | 2,53 | 1,82 | 2,33 | 0,20 | 0,19 |
| 21 | 1 | 2,48 | 0,65 | 2,42 | 1,77 | 2,19 | 0,23 | 0,19 |
| 22 | 1 | 2,55 | 0,86 | 2,43 | 1,57 | 2,16 | 0,27 | 0,17 |
| 23 | 1 | 2,45 | 1,03 | 2,30 | 1,27 | 2,08 | 0,22 | 1,21 |
| 24 | 1 | 2,55 | 0,88 | 2,66 | 1,78 | 2,29 | 0,37 | 0,34 |
| 25 | 1 | 2,45 | 0,71 | 2,43 | 1,72 | 2,22 | 0,21 | 0,22 |
| 26 | 1 | 2,31 | 0,72 | 2,26 | 1,54 | 2,10 | 0,16 | 0,13 |
| 27 | 1 | 2,42 | 0,39 | 2,44 | 2,05 | 2,18 | 0,26 | 0,26 |
| 28 | 1 | 2,56 | 1,03 | 2,44 | 1,41 | 2,35 | 0,09 | 0,38 |
| 29 | 1 | 2,52 | 0,69 | 2,36 | 1,67 | 2,20 | 0,16 | 0,51 |
| 30 | 1 | 2,67 | 0,74 | 2,56 | 1,82 | 2,42 | 0,14 | 0,30 |
| 31 | 1 | 2,41 | 0,70 | 2,51 | 1,81 | 2,29 | 0,22 | 0,11 |
| 32 | 1 | 2,44 | 0,76 | 2,43 | 1,67 | 2,25 | 0,18 | 0,23 |
| 33 | 1 | 2,79 | 1,04 | 2,71 | 1,67 | 2,43 | 0,28 | 0,30 |
| 34 | 1 | 2,61 | 0,72 | 2,59 | 1,87 | 1,63 | 0,96 | 0,86 |
| 35 | 1 | 2,31 | 0,70 | 2,33 | 1,63 | 2,01 | 0,32 | 0,39 |
| 36 | 1 | 2,45 | 0,92 | 2,46 | 1,54 | 2,34 | 0,12 | 0,07 |
| 37 | 1 | 2,59 | 0,68 | 2,52 | 1,84 | 2,27 | 0,25 | 0,12 |

(continuação)

| | | | | | | | | |
|----|---|------|------|------|------|------|------|------|
| 38 | 1 | 2,45 | 0,55 | 2,49 | 1,94 | 1,31 | 1,18 | 0,97 |
| 39 | 1 | 1,82 | 0,22 | 2,12 | 1,90 | 1,92 | 0,20 | 0,23 |
| 40 | 1 | 2,37 | 0,77 | 2,33 | 1,56 | 2,10 | 0,23 | 0,13 |
| 41 | 1 | 2,26 | 0,82 | 1,91 | 1,09 | 1,90 | 0,01 | 0,28 |
| 42 | 1 | 2,37 | 0,71 | 2,23 | 1,52 | 2,07 | 0,16 | 0,20 |
| 43 | 1 | 2,39 | 0,75 | 2,31 | 1,56 | 2,03 | 0,28 | 1,34 |
| 44 | 1 | 2,45 | 0,83 | 2,35 | 1,52 | 2,24 | 0,11 | 0,11 |
| 45 | 1 | 2,41 | 0,67 | 2,41 | 1,74 | 2,16 | 0,25 | 0,25 |
| 46 | 1 | 2,28 | 0,65 | 2,19 | 1,54 | 1,95 | 0,24 | 0,11 |
| 47 | 1 | 2,45 | 0,26 | 2,30 | 2,04 | 2,12 | 0,18 | 0,21 |
| 48 | 1 | 2,19 | 0,69 | 2,16 | 1,47 | 2,02 | 0,14 | 0,26 |
| 49 | 1 | 2,48 | 0,64 | 2,35 | 1,71 | 2,16 | 0,19 | 0,06 |
| 50 | 1 | 2,63 | 0,72 | 2,53 | 1,81 | 2,41 | 0,12 | 0,19 |
| 1 | 2 | 2,37 | 0,67 | 2,21 | 1,54 | 0,83 | 1,38 | 1,33 |
| 2 | 2 | 2,55 | 0,88 | 2,57 | 1,69 | 1,73 | 0,84 | 0,46 |
| 3 | 2 | 2,26 | 0,74 | 2,38 | 1,64 | 1,53 | 0,85 | 0,40 |
| 4 | 2 | 2,31 | 0,78 | 2,36 | 1,58 | 1,79 | 0,57 | 0,36 |
| 5 | 2 | 2,32 | 0,78 | 2,49 | 1,71 | 0,00 | 2,49 | 1,16 |
| 6 | 2 | 2,61 | 0,91 | 2,40 | 1,49 | 1,93 | 0,47 | 0,33 |
| 7 | 2 | 2,72 | 0,86 | 2,58 | 1,72 | 1,46 | 1,12 | 1,05 |
| 8 | 2 | 2,29 | 0,83 | 2,37 | 1,54 | 1,31 | 1,06 | 0,89 |
| 9 | 2 | 2,55 | 0,55 | 2,46 | 1,91 | 2,09 | 0,37 | 0,29 |
| 10 | 2 | 1,70 | 0,28 | 2,30 | 2,02 | 1,88 | 0,42 | 0,00 |
| 11 | 2 | 2,51 | 0,66 | 2,39 | 1,73 | 2,06 | 0,33 | 0,26 |
| 12 | 2 | 2,38 | 0,44 | 2,38 | 1,94 | 0,00 | 2,38 | 1,89 |
| 13 | 2 | 2,25 | 0,62 | 2,39 | 1,77 | 0,00 | 2,39 | 2,32 |
| 14 | 2 | 2,41 | 0,86 | 2,32 | 1,46 | 1,86 | 0,46 | 0,40 |
| 15 | 2 | 2,36 | 0,76 | 2,35 | 1,59 | 0,00 | 2,35 | 1,56 |
| 16 | 2 | 2,45 | 1,02 | 2,48 | 1,46 | 1,04 | 1,44 | 1,08 |
| 17 | 2 | 2,45 | 0,79 | 2,42 | 1,63 | 1,89 | 0,53 | 0,34 |
| 18 | 2 | 2,48 | 0,00 | 2,38 | 2,38 | 0,00 | 2,38 | 2,27 |
| 19 | 2 | 2,15 | 0,53 | 2,32 | 1,79 | 0,95 | 1,37 | 1,08 |
| 20 | 2 | 2,17 | 0,67 | 2,16 | 1,49 | 0,71 | 1,45 | 1,16 |
| 21 | 2 | 2,49 | 0,46 | 2,32 | 1,86 | 1,55 | 0,77 | 0,70 |
| 22 | 2 | 2,31 | 0,62 | 2,34 | 1,72 | 1,60 | 0,74 | 0,59 |
| 23 | 2 | 2,15 | 0,80 | 2,41 | 1,61 | 1,89 | 0,52 | 0,31 |
| 24 | 2 | | | | | 1,33 | | |
| 25 | 2 | 2,27 | 0,86 | 2,38 | 1,52 | 1,47 | 0,91 | 0,35 |
| 26 | 2 | 2,70 | 1,16 | 2,81 | 1,65 | 2,34 | 0,47 | 0,35 |
| 27 | 2 | 2,42 | 0,70 | 2,52 | 1,82 | 1,12 | 1,40 | 0,67 |
| 28 | 2 | 2,35 | 1,07 | 2,29 | 1,22 | 0,19 | 2,10 | 2,10 |
| 29 | 2 | 1,91 | 0,50 | 2,39 | 1,89 | 1,57 | 0,82 | 0,88 |
| 30 | 2 | 2,25 | 0,62 | 2,44 | 1,82 | 2,20 | 0,24 | 0,00 |

ANEXO C

Anexo C - Relação dos 80 pacientes do estudo, discriminando o número de pacientes (N), o tipo de tratamento (1 = *stents* com sirolimus; 2 = *stents* não recobertos) e as variáveis ultrasonográficas obtidas aos oito meses: média das áreas do vaso (AV), média das áreas do stent (AS), o volume de hiperplasia intimal (mm³), a média das áreas de hiperplasia intimal (AHI) e percentual de obstrução do *stent* (%OS).

| N | GRUPO | AV (mm ²) | AS (mm ²) | VHI (mm ³) | AHI (mm ²) | %OS |
|----|-------|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|-------|
| 1 | 1 | 7,87 | 4,02 | 7,80 | 0,43 | 10,80 |
| 2 | 1 | | | | | |
| 3 | 1 | 10,77 | 5,01 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 4 | 1 | | | | | |
| 5 | 1 | 15,01 | 7,15 | 2,10 | 0,12 | 2,00 |
| 6 | 1 | 13,22 | 4,49 | | | |
| 7 | 1 | 8,39 | 4,72 | 8,40 | 0,47 | 10,00 |
| 8 | 1 | 8,49 | 5,51 | 10,10 | 0,56 | 11,00 |
| 9 | 1 | | | | | |
| 10 | 1 | 8,81 | 3,06 | 2,00 | 0,11 | 4,00 |
| 11 | 1 | 7,59 | 3,33 | | | |
| 12 | 1 | | | | | |
| 13 | 1 | 12,67 | 6,64 | 1,20 | 0,07 | 1,00 |
| 14 | 1 | 12,99 | 4,56 | | | |
| 15 | 1 | 16,04 | 6,48 | 2,50 | 0,14 | 2,00 |
| 16 | 1 | 16,39 | 5,64 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 17 | 1 | 11,29 | 4,13 | 2,10 | 0,12 | 2,00 |
| 18 | 1 | 14,74 | 6,02 | | | |
| 19 | 1 | 7,48 | 4,28 | 1,70 | 0,09 | 2,00 |
| 20 | 1 | 11,89 | 5,27 | | | |
| 21 | 1 | 14,36 | 5,75 | 9,60 | 0,53 | 11,00 |
| 22 | 1 | 12,67 | 5,08 | 6,20 | 0,34 | 9,00 |
| 23 | 1 | 7,91 | 4,44 | 3,90 | 0,22 | 5,00 |
| 24 | 1 | 11,99 | 4,33 | 3,10 | 0,17 | 4,00 |
| 25 | 1 | 8,53 | 4,77 | 0,50 | 0,03 | 1,00 |
| 26 | 1 | 7,52 | 4,06 | | | |
| 27 | 1 | 11,13 | 4,32 | 0,50 | 0,03 | 1,00 |
| 28 | 1 | 9,03 | 4,37 | 8,60 | 0,48 | 10,00 |
| 29 | 1 | | | | | |
| 30 | 1 | 10,51 | 4,67 | 11,10 | 0,62 | 10,00 |
| 31 | 1 | 7,86 | 3,72 | 10,40 | 0,28 | 5,00 |
| 32 | 1 | 11,78 | 4,48 | 0,10 | 0,01 | 0,00 |
| 33 | 1 | 10,64 | 4,53 | 2,60 | 0,11 | 2,00 |
| 34 | 1 | 11,01 | 4,41 | 9,30 | 0,34 | 7,00 |
| 35 | 1 | 12,25 | 4,03 | 17,50 | 0,53 | 9,00 |
| 36 | 1 | 8,72 | 5,24 | 2,00 | 0,04 | 1,00 |
| 37 | 1 | 9,53 | 4,11 | 3,30 | 0,14 | 3,00 |
| 38 | 1 | 12,38 | 5,31 | 10,00 | 0,48 | 9,00 |
| 39 | 1 | 9,40 | 3,95 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 40 | 1 | 9,90 | 4,66 | 14,60 | 0,81 | 22,00 |
| 41 | 1 | 8,32 | 4,69 | 6,80 | 0,30 | 5,00 |

(continuação)

| | | | | | | |
|----|---|-------|------|-------|------|-------|
| 42 | 1 | 10,88 | 3,05 | 8,70 | 0,48 | 7,00 |
| 43 | 1 | 10,08 | 3,35 | 8,10 | 0,35 | 10,00 |
| 44 | 1 | 12,00 | 5,30 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 45 | 1 | 9,51 | 4,71 | 6,30 | 0,35 | 8,00 |
| 46 | 1 | 7,93 | 3,35 | 1,20 | 0,07 | 1,00 |
| 47 | 1 | 12,41 | 5,44 | 1,00 | 0,06 | 1,00 |
| 48 | 1 | 9,07 | 3,87 | 6,30 | 0,35 | 8,00 |
| 49 | 1 | 10,56 | 4,61 | 1,20 | 0,07 | 1,00 |
| 50 | 1 | 7,26 | 2,98 | 1,00 | 0,06 | 1,00 |
| 1 | 2 | 10,89 | 5,04 | 59,70 | 3,32 | 64,00 |
| 2 | 2 | 12,39 | 4,68 | 19,10 | 0,83 | 17,70 |
| 3 | 2 | 9,21 | 4,03 | 15,70 | 0,87 | 21,60 |
| 4 | 2 | 8,67 | | | | |
| 5 | 2 | | | | | |
| 6 | 2 | 7,16 | 3,46 | 9,60 | 0,53 | 15,40 |
| 7 | 2 | 9,47 | 4,68 | 21,20 | 0,92 | 19,70 |
| 8 | 2 | 10,43 | 4,10 | 25,70 | 1,98 | 48,00 |
| 9 | 2 | 13,74 | 6,23 | 6,80 | 0,52 | 8,00 |
| 10 | 2 | 10,16 | 4,76 | 52,70 | 2,11 | 44,00 |
| 11 | 2 | 7,53 | 3,21 | 9,20 | 0,51 | 15,90 |
| 12 | 2 | 12,45 | 5,11 | 34,60 | 4,33 | 84,60 |
| 13 | 2 | 8,53 | 3,57 | 63,90 | 2,78 | 78,00 |
| 14 | 2 | 9,15 | 3,66 | 14,60 | 1,12 | 30,60 |
| 15 | 2 | 5,26 | 3,00 | 17,70 | 2,21 | 73,80 |
| 16 | 2 | 7,56 | 3,41 | 33,10 | 1,44 | 42,20 |
| 17 | 2 | | | | | |
| 18 | 2 | 8,27 | 4,14 | 60,10 | 3,34 | 80,70 |
| 19 | 2 | 10,51 | 3,59 | 42,80 | 2,38 | 66,20 |
| 20 | 2 | 11,64 | 4,72 | 12,00 | 0,92 | 20,00 |
| 21 | 2 | 12,46 | 4,91 | 19,20 | 1,48 | 30,00 |
| 22 | 2 | | 4,95 | 12,10 | 0,93 | 19,00 |
| 23 | 2 | 9,59 | 4,15 | 16,50 | 0,92 | 22,00 |
| 24 | 2 | 6,72 | 3,70 | 11,90 | 0,66 | 18,00 |
| 25 | 2 | 10,31 | 4,84 | 21,90 | 1,22 | 25,00 |
| 26 | 2 | 14,00 | 6,73 | 43,30 | 1,88 | 27,90 |
| 27 | 2 | 11,43 | | | | |
| 28 | 2 | 7,01 | 3,37 | 59,50 | 2,59 | 76,70 |
| 29 | 2 | 7,96 | 2,76 | 14,50 | 1,12 | 40,40 |
| 30 | 2 | 10,14 | 4,83 | 17,10 | 1,32 | 27,00 |

ANEXO D

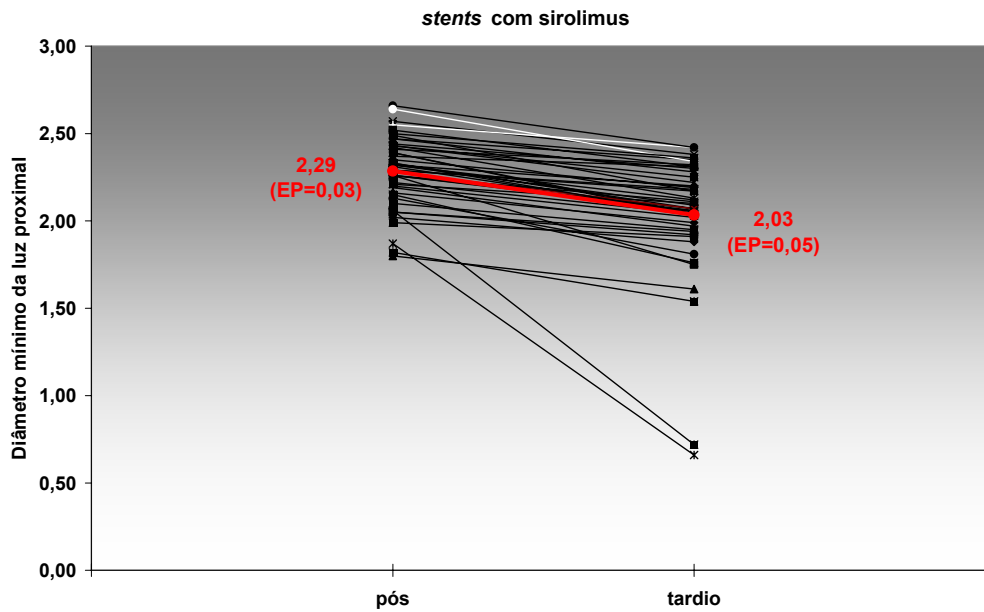


Figura anexo D1 – Variações do diâmetro mínimo da luz na borda proximal após *stents* com sirolimus pós-procedimento e aos oito meses de evolução

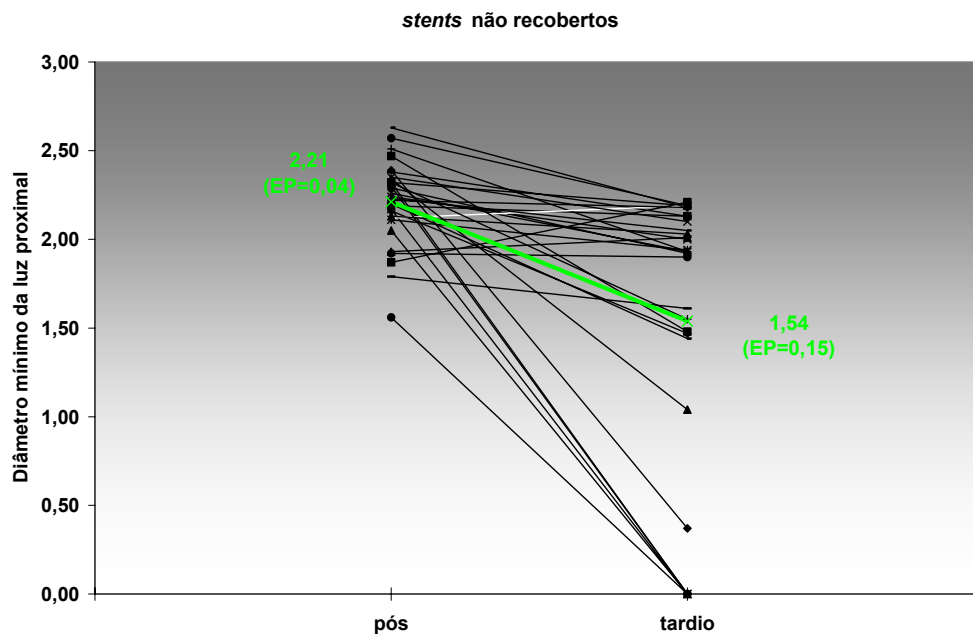


Figura anexo D2 – Variações do diâmetro mínimo da luz na borda proximal após *stents* não recobertos pós-procedimento e aos oito meses de evolução

ANEXO E

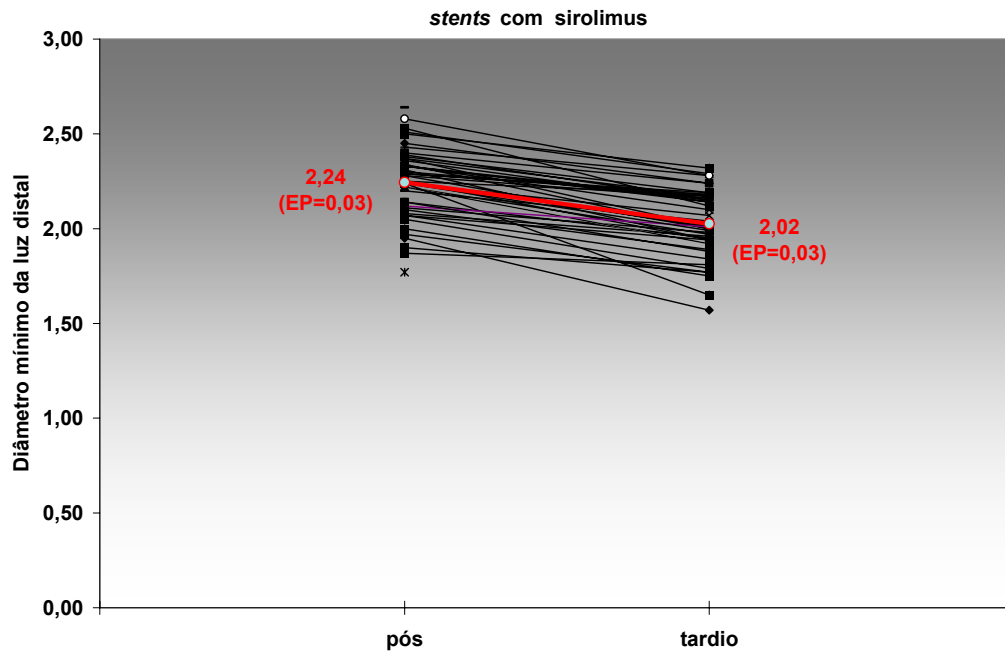


Figura anexo E1 – Variações do diâmetro mínimo da luz na borda distal após *stents* com sirolimus pós-procedimento e aos oito meses de evolução

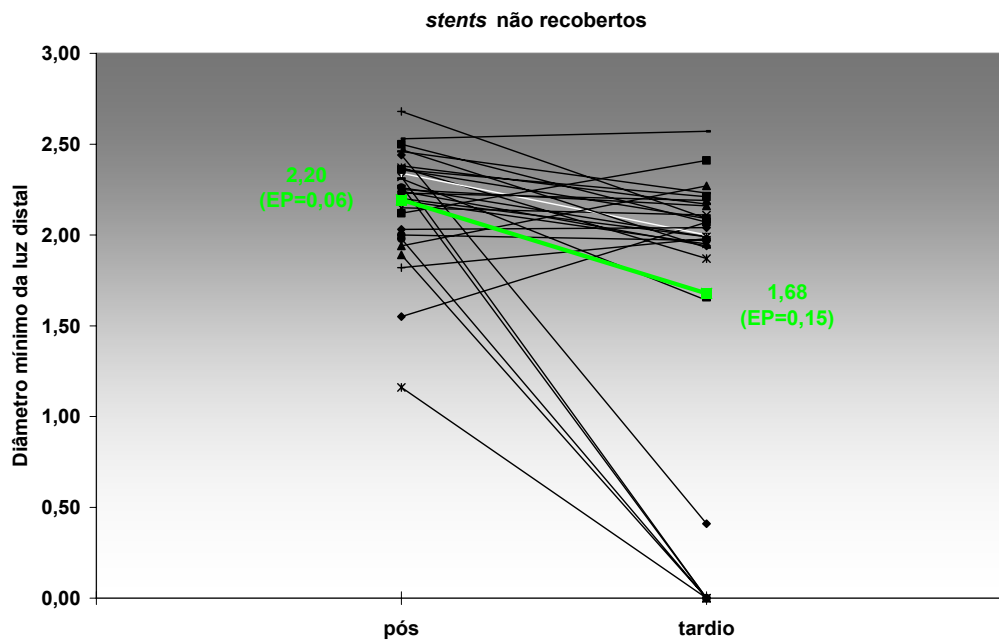


Figura anexo E2 – Variações do diâmetro mínimo da luz na borda distal após *stents* não recobertos pós-procedimento e aos oito meses de evolução

7 REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gruntzig AR. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet*. 1978;1:263.
2. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1979;301:61-8.
3. Gruntzig AR, Meier B. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: The first five years and the future. *Int J Cardiol*. 1983;2:319-23.
4. Sousa JE, Sousa AG, Feres F. Angioplastia transluminal coronária: indicações e resultados atuais. *Arq Bras Cardiol*. 1988;51:69-76.
5. Feres F, Tanajura LF, Pinto IM, Cano MN, Maldonado G, Mattos LA, de Araujo EC, Sousa AG, Sousa JE Angioplastia coronária: eficácia dos novos catéteres-balão de baixo perfil. *Arq Bras Cardiol*. 1989;53:307-11.
6. Tanajura LFL, Mattos LAP, Feres F, Sousa JEMR. Angioplastia coronária e novas intervenções não cirúrgicas no tratamento da insuficiência coronária. In: Barretto, ACP, Sousa, AGMR. SOCESP cardiologia. Atualização e reciclagem. São Paulo, Atheneu, 1994. p.330-45.

7. Sousa AGMR, Staico R, Sousa JEMR. Revascularização miocárdica percutânea: dos balões aos stents farmacológicos. In: Sousa, AGMR, Staico, R, Sousa, JEMR. Stent coronário. Aplicações clínicas. São Paulo, Atheneu, 2001. p.1-9.
8. Serruys PW, Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, van den Heuvel P, Delcan J, Morel MA. FOR THE BENESTENT STUDY GROUP. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1994;331:489-95.
9. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Michael Cleman M, Heuser R, Almond D, Teirstein PS, Fish RD, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shalvin A, Hirshfeld J, Bailey S, Ellis S, Rake R, Goldberg S, for The Stent Restenosis Study. Investigators. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1994;331:496-501.
10. Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, Gaglione A, Goldberg SL, Tobis JM. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation.* 1995;91:1676-88.

11. Sousa AGMR. Contribuição da angiografia coronária quantitativa na estratégia de liberação ótima da endoprótese de Palmaz-Schatz para o controle da oclusão subaguda. São Paulo, 1995. 115p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

12. Mattos LA, Pinto I, Abizaid A, Abizaid A, Chaves A, Feres F, Maldonado G, Tanajura L, Centemero M, Sousa AG, Sousa JE. Efetividade e segurança do implante de stents coronários. Resultados imediatos e tardios de 1.126 pacientes consecutivos tratados no biênio 1996/97. *Arq Bras Cardiol.* 1999;73:23-29.

13. Sociedade Latino-americana de Cardiologia Intervencionista [homepage]. Informe 1988-2002 sobre produtividade em Cardiologia na América Latina. [citado em mar 2004]. Disponível em: <http://www.solaci.org>.

14. 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>.

15. Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, Mioka S, Ueno K, Yokoi H, Hamasaki N, Horiuchi H, Ohishi H. Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12:616-23.

16. Serruys PW, Lijten HE, Beatt KJ, Geuskens R, de Feyter PJ, van den Brand M, Reiber JH, ten Katen HJ, van Es GA, Hugenholtz PG. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time-related phenomenon: a quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3 and 4 months. *Circulation*. 1988;77:361-71.
17. Dangas G, Peterson MA, Freed MS, Safian RD. Restenosis. In: Safian RD, Freed MS. *The manual of interventional cardiology*. Royal Oak, Physician's Press, 2001;439-66.
18. Tanajura LFL, Centemero MP, Sousa AGMR, Sousa JEMR. Evolução tardia de pacientes tratados com técnicas de cateterismo intervencionista. In: Sousa AGMR, Mansur AJ. *SOCESP cardiologia*. São Paulo, Atheneu, 1996; p.301-17.
19. Akiyama T, Moussa I, Reimers B, Ferraro M, Kobayashi Y, Blengino S, Di Francesco L, Finci L, Di Mario C, Colombo A. Angiographic and clinical outcome following coronary stenting of small vessels: a comparison with coronary stenting of large vessels. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1610-8.
20. Elezi S, Kastrati A, Neumann FJ, Hadamitzky M, Dirschinger J, Schomig A. Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement. *Circulation*. 1998;98:1875-80.

21. Al Suwaidi J, Yeh W, Williams DO, Laskey WK, Cohen HA, Detre KM, Kelsey SF, Holmes DR Jr. Comparison of immediate and one-year outcome after coronary angioplasty of narrowing <3 mm with those > or =3 mm (the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol.* 2001;87:680–6.
22. Briguori C, Nishida T, Adamian M, Albiero R, Anzuini A, Di Mario C, Colombo A. Coronary stenting versus balloon angioplasty in small coronary artery with complex lesions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000;50:390–7.
23. Suselbeck T, Latsch A, Siri H, Gonska B, Poerner T, Pflieger S, Schumacher B, Borggrefe M, Haase KK. Role of vessel size as a predictor for the occurrence of in-stent restenosis in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2001;88:243-7.
24. Guyon P, Koning R. Small Vessel angioplasty: how to approach it?; In Marco J, Serruys P, Biamino G, Fajadet J, Feyer P, Morice MC, et al. *EUROPCR04 - The Paris Course on Revascularization, Europa Edition, Toulouse – France.* 2004. p.121-27.
25. Holmes DR Jr, Hirshfeld J Jr, Faxon D, Vlietstra RE, Jacobs A, King SB 3rd. *ACC Expert Consensus Document on Coronary Artery Stents.*

Document of the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol.
1998; 32:1471-82.

26. Roubin GS, King SB, Douglas JS Jr. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: The Emory University Hospital experience. *Am J Cardiol.* 1987;60:39B-43B.

27. Tanajura LFL, Sousa AMRS. Angioplastia Transluminal Coronária na Angina Estável. In: Timerman A, César LAM. Manual de Cardiologia – SOCESP. São Paulo: Atheneu, 2000; p. 212-4.

28. Erbel R, Haude M, Hopp HW, Franzen D, Rupprecht HJ, Heublein B, Fischer K, de Jaegere P, Serruys P, Rutsch W, Probst P. Coronary-artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. Restenosis Stent Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339:1672-8.

29. Regar E, Serruys PW, Bode C, Holubarsch C, Guermonprez JL, Wijns W, Bartorelli A, Constantini C, Degertekin M, Tanabe K, Disco C, Wuelfert E, Morice MC; RAVEL Study Group. RAVEL Study Group. Angiographic findings of the multicenter Randomized Study With the Sirolimus-Eluting Bx Velocity Balloon-Expandable Stent (RAVEL): sirolimus-eluting stents inhibit restenosis irrespective of the vessel size. *Circulation.* 2002;106:1949-56.

30. Park SW, Lee CW, Hong MK, Kim JJ, Cho GY, Nah DY, Park SJ. Randomized comparison of coronary stenting with optimal balloon angioplasty for the treatment of lesions in small coronary arteries. *Eur Heart J*. 2000;21:1785-9.
31. Kastrati A, Schomig A, Dirschinger J, Mehilli J, Dotzer F, von Welsch N, Neumann FJ. A randomized trial comparing stenting with balloon angioplasty in small vessels in patients with symptomatic coronary artery disease. ISAR-SMART Study Investigators. Intracoronary Stenting or Angioplasty for Restenosis Reduction in Small Arteries. *Circulation*. 2000;102:2593-8.
32. Moer R, Myreng Y, Molstad P, Albertsson P, Gunnes P, Lindvall B, Wiseth R, Ytre-Arne K, Kjekshus J, Golf S. Stenting in small coronary arteries (SISCA) trial. A randomized comparison between balloon angioplasty and the heparin-coated be-Stent. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1598-603.
33. Koning R, Eltchaninoff H, Commeau P, Khalife K, Gilard M, Lipiecki J, Coste P, Bedossa M, Lefevre T, Brunel P, Morice MC, Maillard L, Guyon P, Puel J, Cribier A; BESMART (BeStent in Small Arteries) Trial Investigators. Stent placement compared with balloon angioplasty for small coronary arteries: in-hospital and 6-month clinical and angiographic results. *Circulation*. 2001;104:1604-8.

34. Doucet S, Schalij MJ, Vrolix MC, Hilton D, Chenu P, de Bruyne B, Udayachalerm W, Seth A, Bilodeau L, Reiber JH, Harel F, Lesperance J; Stent In Small Arteries(SISA) Trial Investigators. Stent In Small Arteries (SISA) Trial Investigators. Stent placement to prevent restenosis after angioplasty in small coronary arteries. *Circulation*. 2001;104:2029–33.
35. Haude M, Konorza TF, Kalnins U, Erglis A, Saunamaki K, Glogar HD, Grube E, Gil R, Serra A, Richardt HG, Sick P, Erbel R; Heparin-COAted STents in small coronary arteries Trial Investigators. Heparin-coated stent placement for the treatment of stenoses in small coronary arteries of symptomatic patients. *Circulation*. 2003;107:1265–70.
36. Garcia E, Gomez-Recio M, Moreno R. Stent reduces restenosis in small vessels: results of the RAP study [abstr]. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(Suppl. A):17A.
37. Rodriguez AE, Rodriguez MJ, Fernandez C. Final angiographic and clinical results of the Latin America Small Vessel Randomized Study (LASMAL trial) [abstr]. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(Suppl A):26A.
38. Bonnier JJM. The Small Vessel Study (SVS). Is a silicon carbide coating stent reducing restenosis in small vessels? Transcatheter Cardiovascular

Therapeutics 2002. [Accessed April 23, 2004]. Available from:
<http://www.tctmd.com/display/expert/pdf/61096/Bonnier.pdf>.

39. Muramatsu T, Iwasaki K, Inoue NI. Coronary heart disease stenting in small vessels versus balloon angioplasty study (CHIVAS): a randomized prospective multicenter trial (abstr). *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(Suppl A):50A.
40. Tsuchikane E, Takeda Y, Kobuyashi Y, Nishibe A, Kobuyoshi T, Awata N. Which is better for small coronary artery disease, stenting or balloon angioplasty plus cilostazol? From results of COMPASS. *Circulation* 2002;106:II482.
41. Savage MP, Fischman DL, Kada F, Fry E, Kiernan FJ, Goldberg SL. A randomized comparison of elective stenting and balloon angioplasty in the treatment of small coronary arteries. *Circulation*. 1999;100(Suppl):I503.
42. Weissman NJ, Wilensky RL, Tanguay JF, Bartorelli AL, Moses J, Williams DO, Bailey S, Martin JL, Canos MR, Rudra H, Popma JJ, Leon MB, Kaplan AV, Mintz GS. Extent and distribution of in-stent intimal hyperplasia and edge effect in a non-radiation stent population. *Am J Cardiol*. 2001;88:248-52.

43. Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, Abizaid A, Sousa JE, Colombo A, Guagliumi G, Wijns W, Lindeboom WK, Ligthart J, de Feyter PJ, Morice MC; RAVEL Study Group. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (RAndomized study with the sirolimus-eluting VELOCITY balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery Lesions) trial. *Circulation*. 2002;106:798-803.
44. Acute platelet inhibition with abciximab does not reduce in-stent restenosis (ERASER study). The ERASER Investigators. *Circulation*. 1999;100:799-806.
45. Dussallant GR, Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, Wong SC, Leon MB. Small stent size and intimal hiperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:720-724.
46. 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.
47. Kastrati A, Schomig A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, Wehinger A, Hausleiter J, Walter H, Neumann FJ. Predictive factors of

- restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1428–36.
48. Hirshfeld JW Jr, Schwartz JS, Jugo R, MacDonald RG, Goldberg S, Savage MP, Bass TA, Vetrovec G, Cowley M, Taussig AS. Restenosis after coronary angioplasty: a multivariate statistical model to relate lesion and procedure variables to restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18:647–56.
49. 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;15:17-29.
50. Nikol S, Huehns TY, Hofling B. Molecular biology and post-angioplasty restenosis. *Atherosclerosis.* 1996;123:17-31.
51. Serruys PW, Lijten HE, Beatt KJ, Geuskens R, de Feyter PJ, van den Brand M, Reiber JH, ten Katen HJ, van Es GA, Hugenholtz PG. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3 and 4 months. *Circulation.* 1988;77:361-71.
52. De Paula JET, Centemero MP, Tanajura LFL, Sousa AGMR. Reestenose coronária pós-intervenção percutânea. In: Sousa AGMR, Staico R, Sousa

JEMR. Stent coronário. Aplicações clínicas. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 253-62.

53. Savage MP, Fischman DL, Rake R, Leon MB, Schatz RA, Penn I, Nobuyoshi M, Moses J, Hirshfeld J, Heuser R, Baim D, Cleman M, Brinker J, Gebhardt S, Goldberg S. Efficacy of coronary stenting versus balloon angioplasty in small coronary arteries. Stent Restenosis Study (STRESS) Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:307-11.

54. Keane D, Azar AJ, de Jaegere P, Rutsch W, de Bruyne B, Legrand V, Kiemeneij F, de Feyter P, van de Heuvel P, Ozaki Y, Morel MA, Serruys PW. Clinical and angiographic outcome of elective stent implantation in small coronary vessels: an analysis of the BENESTENT trial. *Semin Interv Cardiol.* 1996;4:255-62.

55. 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;82:1168-72.

56. Kereiakes DJ. Coronary Small-Vessel Stenting in the Era of Drug Elution. *Rev Cardiovasc Med.* 2004;5(Suppl 2):S34-S45.

57. Kastrati A, Schühlen H, Schömig A. Stenting for small coronary vessels: a contestable winner. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1604-7.

58. Moreno R, Fernandez C, Alfonso F, Hernandez R, Perez-Vizcayno MJ, Escaned J, Sabate M, Banuelos C, Angiolillo DJ, Azcona L, Macaya C. Coronary stenting versus balloon angioplasty in small vessels. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1964-72.
59. Lefkovits J, Topol EJ. Pharmacological approaches for the prevention of restenosis after percutaneous coronary intervention. *Prog Cardiovasc Dis*. 1997;40:141-58.
60. Dangas G, Peterson MA, Freed MS, Safian RD. Restenosis. In: Safian RD, Freed MS. *The manual of interventional cardiology*. Royal Oak, Physician's Press. 2001;439-66.
61. Park SW, Lee CW, Kim HS, Lee NH, Nah DY, Hong MK, Kim JJ, Park SJ. Effects of cilostazol on angiographic restenosis after coronary stent placement. *Am J Cardiol*. 2000;86:499-503.
62. Kamishirado H, Inoue T, Mizoguchi K, Uchida T, Nakata T, Sakuma M, Takayanagi K, Morooka S. Randomized comparison of cilostazol versus ticlopidine hydrochloride for antiplatelet therapy after coronary stent implantation for prevention of late restenosis. *Am Heart J*. 2002;144:303-8.

63. Serruys PW, Foley DP, Pieper M, Kleijne JA, De Feyter PJ. The TRAPIST study. A multicenter randomized placebo controlled trial of trapidil for prevention of restenosis after coronary stenting measured by 3-D intravascular ultrasound. *Eur Heart J.* 2001;22:1938-47.
64. Da Luz PL, Martinez E, Sousa JE, Costantini C, Zago A, Gottschal C, et al. Efeito do probucol sobre a reestenose após implante de stents coronarianos. *Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo.* 2002;2(Supl. B): 74.
65. Tardif JC, Gregoire J, Schwartz L, Title L, Laramée L, Reeves F, Lesperance J, Bourassa MG, L'Allier PL, Glass M, Lambert J, Guertin MC; Canadian Antioxidant Restenosis Trial (CART-1) Investigators. Effects of AGI-1067 and probucol after percutaneous coronary interventions. *Circulation.* 2003;107:552-8.
66. Lee CW, Chae JK, Lim HY, Hong MK, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Prospective randomized trial of corticosteroids for the prevention of restenosis after intracoronary stent implantation. *Am Heart J.* 1999;138(1 Pt 1):60-3.
67. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Ribichini F, Russo P, Proietti I, Ghini AS, Ferrero V, Chiariello L, Gioffre PA, Romeo F, Crea F; Immunosuppressive Therapy for the Prevention of Restenosis after Coronary Artery Stent Implantation Study. Immunosuppressive Therapy

for the Prevention of Restenosis after Coronary Artery Stent Implantation (IMPRESS Study). *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1935-42.

68. Holmes DR Jr, Savage M, LaBlanche JM, Grip L, Serruys PW, Fitzgerald P, Fischman D, Goldberg S, Brinker JA, Zeiher AM, Shapiro LM, Willerson J, Davis BR, Ferguson JJ, Popma J, King SB 3rd, Lincoff AM, Tcheng JE, Chan R, Granett JR, Poland M. Results of Prevention of Reestenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation.* 2002;106:1243-50.

69. Rodriguez AE, Alemparte MR, Vigo CF, Pereira CF, Llauro C, Russo M, Virmani R, Ambrose JA. Pilot study of oral rapamycin to prevent restenosis in patients undergoing coronary stent therapy: Argentina Single-Center Study (ORAR Trial). *J Invasive Cardiol.* 2003;15:581-4.

70. Brara PS, Moussavian M, Grise MA, Reilly JP, Fernandez M, Schatz RA, Teirstein PS. Pilot trial of oral rapamycin for recalcitrant restenosis. *Circulation.* 2003;107:1722-4.

71. Marso SP, Lincoff AM, Ellis SG, Bhatt DL, Tanguay JF, Kleiman NS, Hammoud T, Booth JE, Sapp SK, Topol EJ. 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;100:2477-84.

72. Chaves AJ. Análise volumétrica da hiperplasia intimal intra-*stent* em pacientes diabéticos tratados com e sem abciximab. São Paulo, 2004. 107p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
73. ISAR-SMART-II. A Prospective, Randomized, 4-Arm Trial of Phosphorilcholine-Coated Stent + IIb/IIIa Inhibition versus PTCA + IIb/IIIa Inhibition in Patients With Small Coronary arteries Undergoing PCI. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics, 2003. [cited feb 5, 2005]. Available from: <http://www.tctmd.com/display/expert/pdf/78571/Kastrati-isarsmart2>.
74. Waksman R, Ajani AE, Pichard AD, Torguson R, Pinnow E, Canos D, Satler LF, Kent KM, Kuchulakanti P, Pappas C, Gambone L, Weissman N, Abbott MC, Lindsay J; Oral Rapamune to Inhibit Restenosis study. Oral rapamicyn to inhibit restenosis after stenting of de novo coronary lesions: the Oral Rapamune to inhibit Restenosis (ORBIT) study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1386-92.
75. Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, Vogeser M, Zohnhofer D, Schuhlen H, Goos C, Pache J, Dotzer F, Pogatsa-Murray G, Dirschinger J, Heemann U, Schomig A. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral sirolimus for restenosis prevention in patients with in-stent restenosis: the

Oral Sirolimus to Inhibit Recurrent In-stent Stenosis (OSIRIS) trial.
Circulation. 2004;110:790-5.

76. Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, Pache J, Dotzer F, Dirschinger J, Schomig A. Predictive factors for early cardiac events and angiographic restenosis after coronary stent placement in small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:882-9.

77. Briguori C, Sarais C, Pagnotta P, Liistro F, Montorfano M, Chieffo A, Sgura F, Corvaja N, Albiero R, Stankovic G, Toutoutzas C, Bonizzoni E, Di Mario C, Colombo A. In-stent restenosis in small coronary arteries: impact of strut thickness. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:403–9.

78. Muramatsu T, Tsukahara R, Ho M, Ito Y, Ishimori H, Hirano K, Nakano M, Matsushita M, Leung WY. Clinical outcome of stent implantation in small coronary arteries using different types of coronary stents. *J Invasive Cardiol*. 2001;13:634-9.

79. Hoffmann R, Mintz GS, Haager PK, Bozoglu T, Grube E, Gross M, Beythien C, Mudra H, vom Dahl J, Hanrath P. Relation of stent design and stent surface material to subsequent in-stent intimal hyperplasia in coronary arteries determined by intravascular ultrasound. *Am J Cardiol*. 2002;89:1360-4.

80. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schuhlen H, Neumann FJ, Fleckenstein M, Pfafferott C, Seyfarth M, Schomig A. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation*. 2001;103:2816-21.
81. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, Dotzer F, Hausleiter J, Fleckenstein M, Neumann FJ, Sattelberger U, Schmitt C, Muller M, Dirschinger J, Schomig A. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1283–8.
82. Multi-Link Pixel TM Registry – Six Months Results. 2005 [cited feb 8 2005]. Available from: http://www.tctmd.com/images/Pixel_WP.
83. Kereiakes DJ, Cox DA, Hermiller JB, Midei MG, Bachinsky WB, Nukta ED, Leon MB, Fink S, Marin L, Lansky AJ. Usefulness of a cobalt chromium coronary stent alloy. *Am J Cardiol*. 2003;92:463-6.
84. Brito FS Jr, Caixeta AM, Perin MA, Rati M, Arruda JA, Cantarelli M, Castello H Jr, Machado BM, Silva LA, Ribeiro EE, da Luz PL, DIRECT Study Investigators. Comparison of direct stenting versus stenting with predilation for the treatment of selected coronary narrowings. *Am J Cardiol*. 2002;89:115-20.

85. Lemos PA, Martinez EE, Quintella E, Harrell LC, Ramires JA, Ribeiro EE, da Gama MN, Horta PE, Kajita LJ, Esteves A, Perin MA, Soares PR, Zalc S, Palacios IF. Stenting versus balloon angioplasty with provisional stenting for the treatment of vessels with small reference diameter. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002;55:309-14.
86. Cantor WJ, Peterson ED, Popma JJ, Zidar JP, Sketch MH Jr, Tcheng JE, Ohman EM. Provisional stenting strategies: systematic overview and implications for clinical decision-making. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1142-51.
87. Garcia E. Randomized Trial of Direct Stenting With the Pixel Stent in Small Vessels. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) 2003. [cited feb 5, 2005]. Available from: <http://www.tctmd.com/expert-presentations/slides.html>.
88. Abizaid A, Mintz GS, Abizaid AS, Satler LF, Popma JJ, Pichard AD, Mehran R, Kent KM, Leon MB. Aplicação clinica do ultra-som intracoronario. *Arq Bras Cardiol.* 1997;69:263-5.
89. Okabe T, Asakura Y, Ishikawa S, Asakura K, Mitamura H, Ogawa S. Determining appropriate small vessels for stenting by intravascular ultrasound. *Invasive Cardiol.* 2000;12:625-30.

90. Groth CG, Backman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang P, Touraine JL, Claesson K, Campistol JM, Durand D, Wramner L, Brattstrom C, Charpentier B. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation*. 1999;67:1036-42.
91. Gallo R, Padurean A, Jayaraman T, Marx S, Roque M, Adelman S, Chesebro J, Fallon J, Fuster V, Marks A, Badimon JJ. Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation*. 1999;99:2164-70.
92. Gregorrry CR, Huie, P, Billingham ME, Morris RE. Rapamycin inhibits arterial intimal thickening caused by both alloimmune and mechanical injury. *Transplantation*. 1993;55:1409-18.
93. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, Kozuma K, Van Langenhove G, Sousa AG, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation*. 2001;104:2007-11.
94. Sousa E. FIM 4 years. Presented to TCT 2004. [cited fev 5 2005].
Available from: <http://www.tctmd.com.br>.

95. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R; RAVEL Study Group. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2002;346:1773-80.
96. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE, SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003;349:1315–23.
97. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, Breithardt G, E-SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet.* 2003;362:1093–99.
98. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, Kuntz RE, Popma JJ, C-SIRIUS Investigators. The canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1110 -5.

99. Souza E, for the SVELT investigators. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) 2003. [cited feb 5, 2005]. Available from: <http://www.tctmd.com/expert-presentations/slides.html>.
100. Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E, Indolfi C, Marzocchi A, Manari A, Angeloni G, Carosio G, Bonizzoni E, Colusso S, Repetto M, Merlini PA, SES-SMART Investigators. Sirolimus-Eluting vs uncoated Stents for Prevention of Restenosis in Small Coronary Arteries. *JAMA*. 2004;292:2727-34.
101. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME, TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;350:221–31.
102. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, Dudek D, Fort S, Schiele F, Zmudka K, Guagliumi G, Russell ME. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. TAXUS II Study Group. *Circulation*. 2003;108:788-94.