FERNANDO DE MARTINO

**Implante de *stent* revestido com paclitaxel
em pacientes com infarto agudo do miocárdio
em comparação com *stent* convencional:
um estudo prospectivo, com
avaliação clínica, angiográfica e ultra-sonográfica**

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

Área de Concentração: Cardiologia.
Orientador: Prof. Dr. Expedito Eustáquio Ribeiro
da Silva

São Paulo

2005

FICHA CATALOGRÁFICA

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

©reprodução autorizada pelo autor

De Martino, Fernando

Implante de *stent* revestido com paclitaxel em pacientes com infarto agudo do miocárdio em comparação com *stent* convencional : um estudo prospectivo, com avaliação clínica, angiográfica e ultra-sonográfica / Fernando De Martino.
-- São Paulo, 2005.

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

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: Expedito Eustáquio Ribeiro da Silva.

Descritores: 1.IMPLANTE DE PRÓTESE 2.PACLITAXEL 3.INFARTO DO
MIOCÁRDIO 4.ANGIOGRAFIA CORONÁRIA 5.CORONARIOPATIA/
ultrasonografia

USP/FM/SBD-367/05

DEDICATÓRIA

Ao meu querido e saudoso pai,

Ezio,

inspirador de minha escolha profissional,
pelo exemplo ético, moral e pela consistência de suas atitudes.

À minha querida mãe,

Annita,

pelo eterno amor incondicional.

À minha querida esposa,

Ana Márcia,

pelo prazer do convívio, dedicação constante e amor verdadeiro.

Ao meu filho,

Otávio,

por seu carinho e compreensão.

Ao Prof. Dr. Expedito Eustáquio Ribeiro da Silva,

orientador científico desse trabalho,

exemplo de determinação, amizade e grande profissionalismo.

Pela preciosa contribuição, pelo constante incentivo e por proporcionar

oportunidades ímpares para o desenvolvimento de minha formação

profissional.

Meu especial agradecimento por tornar possível essa conquista.

Ao **Prof. Dr. João Antonio Prata Júnior**,
referência de formação científica e fraterna amizade,
pela essencial contribuição na condução desse trabalho.

AGRADECIMENTOS

Aos **Drs. Pedro Alves Lemos Neto, Marco Antonio Perin e Eulógio Emílio Martinez Filho** pelas valiosas contribuições e orientações dispensadas nesse projeto.

Aos **Drs. Marco Antonio Perin, Pedro Eduardo Horta, Marcos Nogueira da Gama, Luiz Junia Kajita, Donaldo Garcia, Silvio Zalc e Paulo Rogério Soares**, que com suas notáveis competências profissionais foram fundamentais na minha formação em cardiologia intervencionista.

Aos **Drs. André Spadaro e Gilberto Guilherme Ajar Marchiori** pelo companheirismo e auxílio no decorrer desse trabalho.

Aos **Drs. José Carlos Felipe Abud, Rone Marques Padilha e Sérgio Corrêa Prata**, grandes companheiros e amigos, pela disponibilidade, cooperação e incentivo para concretização desse projeto.

Aos **Drs. Carlos Augusto H.M. Campos, Marco Aurélio de Magalhães Pereira, João Luiz A. A. Falcão, Fernando Pasin, Micheli Zanotti Galon, Rodrigo Penha de Almeida e Giancarlo Gonçalves**, residentes de

hemodinâmica do Instituto do Coração pela colaboração para realização dos procedimentos intervencionistas.

Ao **Sr. Mauricio Ortiz** pela imprescindível contribuição para realização deste projeto.

À Sra. **Irinéia de Fátima Aleixo Boani, Wilmary Jesus de Custódio, Vera Olejnik Marchetti e equipe de enfermagem do InCor-FMUSP** pela grande cooperação durante os procedimentos.

À Srta. **Michelli Rodrigues da Cunha e equipe de enfermagem do Instituto Uberabense de Cardiologia Invasiva (IUCI)** pelos cuidados prestados aos pacientes.

À Sra. **Paula Lenira Carvalho Campos e secretárias do InCor-FMUSP** pelo apoio e carinho durante a residência e o período de execução desse trabalho.

À Srta. **Diná da Silva Andrade Cunha e funcionários do IUCI** pelo contínuo apoio no projeto.

Ao Sr. **Paulo César de Oliveira**, técnico em radiologia do IUCI, pela dedicação e amizade.

À Sra. **Ana Maria Fens e equipe técnica do InCor-FMUSP** pelo apoio para realização deste trabalho.

À Sra. **Patrícia Gomes Pereira** pela competência na realização das análises no Laboratório de Análise Coronária Quantitativa e Ultra-som Intracoronário do InCor-FMUSP.

À Sra. **Maria do Carmo C. Barreto** e Sr. **Sidnei Silva** pelo apoio na formatação e organização de referências bibliográficas.

À Sra. **Julia Fukushima** pelo auxílio nas análises estatísticas.

À Profa. **Maria Auxiliadora Gontijo Lopes**

Aos Srs. **Adalberto Neves Amorim** e **Nice Borges Amorim** pelo auxílio, incentivo e carinho durante esse projeto.

A todos os **pacientes** deste estudo, especial agradecimento por conceder-me a possibilidade da convivência e a oportunidade de aprofundar os conhecimentos científicos.

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas	xii
Lista de Figuras	xiii
Lista de Tabelas	xiv
Lista de Gráficos	xv
Summary	xvi
Resumo	xvii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Definição de Síndrome Coronariana Aguda	3
1.2 Fisiopatologia da Síndrome Coronariana Aguda	4
1.3 Evolução do tratamento na Síndrome Coronariana Aguda	6
1.4 Impacto da utilização dos <i>stents</i> coronários	11
1.5 Reestenose Intra- <i>Stent</i>	14
1.6 O implante dos <i>stents</i> farmacológicos.....	15
2. OBJETIVOS.....	19
2.1. Primários	20
2.2 Secundários.....	20
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	21
3.1 Casuística.....	22
3.1.1. Critérios de Inclusão	22
3.1.1.1. Critérios clínicos	22
3.1.1.2. Critérios angiográficos	23

3.1.2. Critérios de Exclusão	23
3.1.2.1. Critérios clínicos	23
3.1.2.2. Critérios angiográficos	24
3.2. Tipo de estudo.....	25
3.3. Protocolo do exame angiográfico	26
3.3.1. Frequência de exames	26
3.4. Características dos stents empregados	27
3.5. Estratégia do implante de stent	28
3.6. Análise coronária quantitativa.....	30
3.7. Análise ultra-sonográfica intracoronária	33
3.8. Definições	37
3.9. Análise Estatística	38
4. RESULTADOS	40
4.1. Características Angiográficas	43
4.2. Análise Coronária Quantitativa	45
4.3. Comparação do tempo de sobrevida na intervenção	48
4.4. Evolução clínica	49
4.5. Probabilidade de reestenose entre os grupos	51
4.6. Análise do Ultra-som Intracoronário dos pacientes do Grupo A	52
5. DISCUSSÃO	54
6. CONCLUSÕES	61
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63

LISTA DE ABREVIATURAS

SCA:	Síndrome coronariana aguda
EUA:	Estados Unidos da América
IAM:	Infarto agudo do miocárdio
IAM sem supra de ST:	IAM sem supradesnívelamento do segmento ST
IAM com supra de ST:	IAM com supradesnívelamento do segmento ST
CCS:	Canadian Cardiovascular Society
ARI:	artéria relacionada com o infarto
ATC:	angioplastia transluminal coronária percutânea
DAC:	doença arterial coronária
DLM:	diâmetro luminal mínimo
RLA:	revascularização da lesão alvo
RVA:	revascularização do vaso alvo
DR:	diâmetro de referência
PCR:	parada cardio-respiratória
PA:	pressão arterial
GA:	ganho agudo
AS:	área do stent
LEE:	lâmina elástica externa
%OS:	porcentagem de obstrução do volume do stent
FE:	fração de ejeção
DA:	artéria descendente anterior
CX:	artéria circunflexa
CD:	artéria coronária direita
AVC:	acidente vascular encefálico

LISTA DE FIGURAS

	página
Figura 1 Formação do trombo	5
Figura 2 A. Stent Express montado no balão. B. Detalhe do polímero e pactaxel. C. Stent Express	28
Figura 3 Imagem obtida da análise coronária quantitativa	32
Figura 4 Imagem da reconstrução vascular durante a análise ultrasonográfica	36

LISTA DE TABELAS

	página
Tabela 1 Dados demográficos e características clínicas dos grupos	42
Tabela 2 Características angiográficas	44
Tabela 3 Análise coronária quantitativa	47
Tabela 4 Eventos clínicos	50
Tabela 5 Achados ultrasonográficos tardios	53
Tabela 6 Dados angiográficos da literatura com paclitaxel	58
Tabela 7 Dados ultra-sonográficos da literatura com paclitaxel ...	59

LISTA DE GRÁFICOS

	página
Gráfico 1 Incidência de reestenose	48
Gráfico 2 Análise de sobrevida livre de eventos do Grupo A e Grupo B	49
Gráfico 3 Probabilidade de reestenose e diâmetro de referência do vaso pós ATC (mm)	51
Gráfico 4 Sensibilidade, especificidade e probabilidade de reestenose	52

RESUMO

De MARTINO F. *Implante de stent revestido com paclitaxel em pacientes com infarto agudo do miocárdio em comparação com stent convencional: um estudo prospectivo, com avaliação clínica, angiográfica e ultrassonográfica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 78 p.

A segurança e a eficácia do *stent* revestido com paclitaxel continua pouco estudada em pacientes com síndrome coronariana aguda. Este estudo tem o objetivo de comparar os resultados clínicos e angiográficos de pacientes com infarto agudo do miocárdio tratados com implante de *stent* revestido com paclitaxel versus *stent* convencional. **Métodos e população do estudo:** Um grupo de 30 pacientes, com infarto agudo do miocárdio, foi tratado com *stent* revestido com paclitaxel. Um grupo controle, com 30 pacientes, foi tratado com *stent* convencional, sendo que estes dois grupos eram semelhantes entre si quanto ao comprimento e ao diâmetro do *stent* e diabetes. Choque cardiogênico e incapacidade de cruzar a corda-guia foram critérios de exclusão. Todos os pacientes foram acompanhados prospectivamente e submetidos ao controle angiográfico. O controle com ultra-som intracoronário foi realizado em 23 pacientes do grupo com implante do *stent* farmacológico. **Resultados:** Características basais e do procedimento foram similares entre os dois grupos. Aos $6,9 \pm 1,2$ meses, não ocorreu morte, reinfarto ou trombose intra-*stent*. Entretanto, pacientes tratados com *stent* farmacológico tiveram um risco menor de reintervenção (3,3% vs. 33,3%; $p=0,006$). Os resultados angiográficos de perda luminal tardia foram de $0,2 \pm 0,2$ mm vs. $0,6 \pm 0,6$ mm ($p=0,03$) e a reestenose binária foi de 3,3% vs. 33,3% ($p=0,006$), no grupo com *stent* farmacológico contra o grupo controle, respectivamente. O percentual médio de obstrução neointimal em pacientes do grupo farmacológico foi de $4,7\% \pm 6,8\%$. A má aposição tardia do *stent* foi observada em 8 pacientes (34,8%). **Conclusões:** O *stent* revestido com paclitaxel se mostrou seguro (não aumentou mortalidade ou reinfarto) e efetivo (reduziu a reintervenção e os parâmetros angiográficos de proliferação neointimal) aos 7 meses, em pacientes com infarto agudo do miocárdio.

Descritores: 1.IMPLANTE DE PRÓTESE 2. PACLITAXEL 3.INFARTO DO MIOCÁRDIO 4.ANGIOGRAFIA CORONÁRIA 5.CORONARIOPATIA/ultrasonografia

SUMMARY

De MARTINO F. *Paclitaxel-eluting stent implantation for acute myocardial infarction in comparison with conventional stenting: a clinical, angiographic, and IVUS prospective study* [thesis]. São Paulo; "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2005. 78 p.

The safety and efficacy of paclitaxel-eluting stents (PES) remain poorly reported for patients with high risk acute coronary syndromes. This study aimed to compare the clinical and angiographic outcomes of patients with acute myocardial infarction (AMI) treated with PES versus conventional stent implantation. **Methods and Study Population:** A group of 30 patients admitted with AMI was treated with PES. A control group comprised 30 patients with a similar bare stent and matched to the PES group by stent length, stent diameter, and diabetes. Cardiogenic shock and inability to cross the lesion with the guidewire were exclusion criteria. All patients were prospectively followed-up and scheduled for control angiography. Follow-up intravascular ultrasound examination was performed in a subgroup of 23 patients treated with PES. **Results:** Baseline and procedural characteristics were similar between the PES and control groups. At 6.9 ± 1.2 months, there were no deaths, re-AMI, or stent thrombosis. However, patients treated with PES had a lower risk of repeat revascularization (3.3% vs. 33.3%; $p=0.006$). The angiographic late loss was 0.2 ± 0.2 mm vs. 0.6 ± 0.6 mm ($p=0.03$) and the binary restenosis rate was 3.3% vs. 33.3% ($p=0.006$) in the PES vs. controls respectively. The average percent neointimal obstruction in patients treated with PES was 4.7 ± 6.8 %. Late stent malapposition was observed in 8 patients (34.8%). **Conclusions:** Paclitaxel-eluting stents appeared safe (no increase in mortality and re-infarction) and effective (reduction in re-intervention and angiographic parameters of neointimal proliferation) at 7 months in patients with acute myocardial infarction.

Key words: 1. PROSTHESIS IMPLANTATION 2. PACLITAXEL 3. MYOCARDIUM INFARCT 4. CORONARY ANGIOGRAPHY 5. CORONARIOPATHY/ultrasonography

1-INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares têm se mostrado um problema de saúde pública em países desenvolvidos, sendo responsável por 45% das causas de morte nos países ocidentais.¹

Dentre essas, as Síndromes Coronarianas Agudas (SCA), representadas pela angina instável, infarto agudo do miocárdio com e sem supradesnivelamento do segmento ST, constituem a maior causa de internação hospitalar por cardiopatia isquêmica.² Aproximadamente 1,7 milhões de pacientes, por ano, são admitidos nos Estados Unidos da América (EUA) com diagnóstico de SCA, sendo que 25% apresentavam infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de segmento ST (IAM com supra de ST) e 75% dos pacientes apresentam quadro clínico de angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (IAM sem supra de ST).³

No Brasil, as doenças cardiovasculares matam cerca de 300.000 pessoas por ano, correspondendo a 820 óbitos por dia.⁴

1.1. Definição de Síndrome Coronariana Aguda

O diagnóstico de angina instável é definido como angina (desconforto torácico, em região precordial, que pode irradiar para membro superior esquerdo, desencadeado pelo esforço físico e que melhora com repouso e/ou uso de nitrato) e com pelo menos uma das seguintes formas de apresentação:

- a) angina em repouso (usualmente com duração superior a 20 minutos);
- b) início recente (< 2 meses) de angina de esforço da classificação da *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) classe III;
- c) aumento recente (< 2 meses) da gravidade da angina de uma das classes da CCS para pelo menos a classe III.⁵

Alguns pacientes com esse tipo de apresentação clínica, especialmente aqueles com dor em repouso, desenvolvem elevação dos marcadores séricos de necrose miocárdica (CKMB e/ou troponina I ou T) e então apresentam o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST (**IAM sem supra de ST**), configurando um pior prognóstico em relação à mortalidade e aos eventos não fatais, comparado com a angina instável.⁵

O **IAM com supra de ST** define seu diagnóstico com base na presença de pelo menos dois dos seguintes critérios⁶:

- 1) história clínica de angina com duração mínima de vinte minutos;

- 2) eletrocardiograma com supradesnivelamento do segmento ST maior que 1 mm, em pelo menos duas derivações contíguas;
- 3) elevação e redução dos marcadores enzimáticos de necrose miocárdica.

1.2. Fisiopatologia da Síndrome Coronariana Aguda

A placa aterosclerótica é composta por um volume variável de núcleo lipídico, recoberto por uma capa de tecido conjuntivo fibroso. As placas vulneráveis com propensão ao rompimento caracterizam-se por apresentar:

- 1) capa fina com conteúdo reduzido de colágeno, glicosaminoglicanos e células musculares lisas (sintetizadoras de matriz);
- 2) núcleo rico em conteúdo lipídico, ocupando mais do que 40% do volume da placa;
- 3) aumento da neovascularização;
- 4) infiltrado inflamatório ativo (macrófagos, linfócitos e mastócitos), concentrado nas regiões da capa com potencial para romper (locais delgados ou parcialmente rotos) e na sua periferia, junto ao tecido vascular sadio.⁷

A placa vulnerável pode se instabilizar por diferentes forças locais e hemodinâmicas, aplicadas nas regiões de maior fragilidade (geralmente a

região de transição da capa fibrosa com o endotélio). Essa instabilização da placa e o início do processo trombótico podem ocorrer de duas formas: primeiro, uma erosão superficial ou fissura da artéria coronária desnuda a membrana basal subendotelial e expõe o colágeno, material altamente trombogênico ao sangue circulante, que ativa e provoca agregação das plaquetas. A outra forma de desestabilização da placa é a rotura da capa fibrosa do ateroma. Esse fato permite o contato substâncias do conteúdo lipídico com os fatores da coagulação sanguínea e com isto o processo trombótico.⁷

Figura 1 - Formação do trombo

A evolução dos conhecimentos relativos à gênese do trombo, permite, nos dias atuais, o reconhecimento de dois mecanismos claros, que levam à formação dos chamados trombo vermelho e trombo branco. O trombo vermelho, rico em fibrina, justifica a utilização dos fibrinolíticos; enquanto a formação do trombo branco, rico em plaquetas, pode ser inibida por agentes antiplaquetários, dentre eles, os inibidores das glicoproteínas IIb/IIIa. Em realidade, os dois mecanismos estão presentes na mesma situação clínica, embora predomine o trombo vermelho nos pacientes com IAM com supra de ST e o trombo branco em pacientes com IAM sem supra de ST. Mais recentemente, esses inibidores têm sido utilizados em ensaios clínicos, para avaliação do sinergismo com fibrinolíticos de última geração e com a reperfusão mecânica por angioplastia coronária com ou sem implante de stents na fase aguda do infarto do miocárdio.⁸

1.3. Evolução do tratamento na Síndrome Coronariana Aguda

A forma de tratamento tem evoluído progressivamente como demonstra Antman,⁹ em pacientes com infarto agudo do miocárdio, pois a mortalidade, que era de aproximadamente 30% na fase pré - Unidade Coronária, foi reduzida, nos anos 70, para 15% graças ao advento das Unidades Coronárias e com a utilização dos desfibriladores, marca-passos temporários, antiarrítmicos, monitorização hemodinâmica à beira do leito com os cateteres de Swan-Ganz e os betabloqueadores.⁹

No início dos anos 80, houve uma grande revolução terapêutica, que representa a era da reperfusão, com a utilização dos fibrinolíticos, ATC primária e o uso rotineiro da aspirina. Essa fase fez reduzir a mortalidade do IAM para patamares de 6 a 7% ⁹. Hoje, já se discutem novas opções terapêuticas e novos instrumentos mecânicos em hemodinâmica para melhorar ainda mais esses resultados e reduzir a eventual injúria da reperfusão miocárdica.

A era da reperfusão foi deflagrada pela evidência da importância do trombo na gênese do IAM. Herrick¹⁰, em 1912, escreveu seu trabalho clássico, relacionando a trombose coronária, diagnosticada na autópsia, à necrose miocárdica.

O clássico estudo de angiografia, de De Wood ¹¹ et al, mostrou oclusão trombótica em 87% dos pacientes com IAM, nas primeiras 4 horas de evolução dos sintomas. Esse estudo mostrou o importante e convincente papel do trombo, diagnosticado por angiografia, na gênese do IAM e a base da disseminação do conceito da reperfusão miocárdica.

O estudo GISSI I ¹² foi o marco definitivo na terapia da reperfusão. Analisando a população de 9743 pacientes, comprovou que a reperfusão com a estreptoquinase reduziu a mortalidade hospitalar dos pacientes com IAM. O estudo ISIS 2, além de confirmar a eficácia dos fibrinolíticos, demonstrou que a aspirina é também eficaz e sinérgica com os agentes fibrinolíticos em reduzir a mortalidade dos pacientes com IAM. ¹³

O uso de fibrinolítico, com conseqüente restauração do fluxo coronário precocemente possibilita, preservar a função ventricular e, com isso, reduzir a mortalidade dos pacientes com IAM.^{13,14}

Entretanto, os fibrinolíticos apresentam importantes limitações em sua utilização:

- 1) aumento do risco de sangramento;
- 2) ausência de eficácia em pacientes sem supra de ST, apesar do quadro clínico de dor precordial persistente;
- 3) a reoclusão coronária após o tratamento com fibrinolítico. No estudo GUSTO 1¹⁴, a mortalidade, ao final de 30 dias, foi de 12% quando se constatou reoclusão coronária vs 1,1% entre os pacientes com patência mantida da artéria relacionada ao IAM (ARI) ($p < 0,001$).

Em 1977, Andreas Gruentzig inicia a técnica percutânea para o tratamento da doença arterial coronária (DAC), conhecida como angioplastia transluminal coronária percutânea (ATC)¹⁵. Avanços técnicos, maiores índices de sucesso e diminuição das complicações fizeram com que a angioplastia ocupasse progressivamente um importante espaço no tratamento da doença coronária, contribuindo para a ampliação de suas indicações. A revisão da força-tarefa em angioplastia coronária, resultado dos esforços conjuntos entre *American Heart Association* e *American College of Cardiology*, em 1993, demonstrou amplas possibilidades de revascularização percutânea com cateter-balão.¹⁶

A desobstrução mecânica da artéria relacionada com infarto, em pacientes com infarto agudo do miocárdio, sem utilização prévia de fibrinolítico (ATC primária) foi introduzida por Hartzler et al nos anos 80¹⁷. Estudos iniciais^{18,19} mostraram resultados animadores com a ATC primária. Os melhores resultados se relacionaram com maior chance de fluxo TIMI 3 (fluxo coronário ideal e semelhante ao da artéria não relacionada ao IAM), com um melhor padrão de perfusão miocárdica e conseqüentemente menor mortalidade hospitalar.

Weaver et al²⁰ publicaram a primeira metanálise do grupo de estudo PCAT e confirmaram a superioridade da ATC primária em relação aos fibrinolíticos (mortalidade aos 30 dias foi de 4,4% para grupo ATC versus 6,5% no grupo fibrinolítico, determinando uma redução da mortalidade em 34% - OR 0,66; 95% CI 0,46-0,94 (p= 0,02), favorável ao grupo ATC). A angioplastia também se associou a significativa redução na ocorrência de acidente vascular encefálico hemorrágico: de 1,1% para 0,1% (p < 0,001).

Recentemente, o mesmo grupo de estudo PCAT publicou os resultados de 11 estudos, mostrando que o benefício inicial é mantido ao final de 6 meses, entretanto com menor nível de significância no que se refere à mortalidade.²¹ Importante ressaltar ainda que a ATC reduz a mortalidade em pacientes com choque cardiogênico e idade inferior a 75 anos, como evidenciou o estudo SHOCK;²² além de se associar à menor chance de complicações gravíssimas, como a rotura da parede livre do ventrículo e do septo interventricular^{23,24}. Diante disso, acredita-se que a

ATC primária seja o procedimento mais adequado para o tratamento do IAM, desde que realizada em laboratório bem equipado, por operador experiente e, principalmente, em intervalo de tempo adequado.

Apesar dos resultados iniciais promissores, foram observadas limitações da angioplastia coronária por balão: a oclusão aguda e subaguda e a reestenose coronária.

A oclusão aguda, após ATC, tem uma incidência entre 3-8% das angioplastias coronárias eletivas. Quando ocorre, é preditora de infarto agudo do miocárdio, cirurgia de revascularização do miocárdio de emergência e óbito; portanto, é uma grande limitação dos resultados hospitalares da angioplastia coronariana.²⁵⁻²⁷

O fenômeno da reestenose após angioplastia é definido como redução das dimensões da luz arterial superior a 50%. A reestenose coronariana é um processo complexo e multifatorial, que reflete uma limitação da ATC, que ocorre em aproximadamente 40% dos pacientes tratados por balão.²⁸ A reestenose pode estar associada a sintomas clínicos e ocorre nos primeiros meses após a angioplastia coronária e se completa por volta do sexto mês.²⁹ Tal mecanismo inicia-se com uma injúria causada pela ação do balão na parede arterial, o que acarreta uma cascata de fenômenos que envolvem processo inflamatório local, mecanismos trombóticos, hiperplasia intimal e alterações geométricas agudas e /ou crônicas do vaso.³⁰ Na angioplastia por balão, a reestenose coronária tem, no recolhimento elástico inicial e no remodelamento negativo (diminuição da

luz arterial como resposta da injúria do balão), os elementos principais para a sua ocorrência.

Dessa forma, o esforço buscando otimizar os resultados da angioplastia (diminuição da incidência de oclusão aguda após ATC e da reestenose), caminha no sentido da utilização de endopróteses coronarianas. Estas, os *stents*, foram grandes otimizadores dos resultados da angioplastia coronariana.

1.4. Impacto da utilização dos *stents* coronários

Em 1987, os primeiros implantes de *stents* em humanos foram realizados por Puel et al.³¹ e, em seguida, Sigwart et al.³² Apesar dos resultados angiográficos excelentes, a ocorrência de trombose sub-aguda, 3-5% em casos eletivos e de 10-20% em implantes de emergência,³³ levou à utilização da associação da warfarina aos antiplaquetários (aspirina, dipiridamol, dextran e cumarínicos) após implante. Esse regime exigiu maior tempo de hospitalização e provocou maiores complicações de sangramento além de complicações vasculares na via de acesso (15%)³⁴, fato que limitou muito a utilização dos *stents* coronários.

Em 1995, Colombo et al.³⁵ publicaram um estudo com implante dos *stents*, utilizando altas pressões de liberação associado à ticlopidina (por 1 mês) e aspirina (indefinidamente), guiado por ultra-som intracoronário. Esses

elementos provocaram reduções das complicações agudas e subagudas dos implantes dos *stents* (trombose aguda e subaguda foram de 0,6% e 0,3%, respectivamente) e assim nascia o conceito de implante ótimo dos *stents* coronários.

Superada a trombose aguda e sub-aguda dos *stents*, estudos passaram a ser realizados, comparando o emprego de *stents* versus angioplastia convencional. A introdução dos *stents* coronários diminuiu significativamente a ocorrência de reestenose e aumentou a sobrevida livre de eventos, atingindo taxas de reestenose de 15% a 25% no segmento de sete meses, bem documentado nos estudos STRESS e BENESTENT 1.^{36,37}

O uso dos *stents* tornou-se a principal modalidade terapêutica percutânea na atualidade, reduzindo drasticamente a incidência de complicações coronárias agudas, comuns após angioplastia com balão³⁸, eliminando a freqüência de reestenose tardia.³⁹

Nos pacientes com angina instável e infarto agudo do miocárdio com sem supra de ST, os estudos mais recentes, tais como FRISC II⁴⁰ e TACTICS-TIMI 18⁴¹, com utilização de *stents* coronários e terapia farmacológica adjunta, apresentaram resultados melhores quando comparados com os estudos iniciais da fase balão. No estudo FRISC-II⁴⁰, apresentou-se redução significativa de eventos, favorável à estratégia invasiva aos 6 meses (invasiva 9,4% vs 12,1% não invasiva, $p = 0,031$) e, no estudo TACTICS TIMI 18⁴¹, demonstrou redução de morte, IAM e re-

hospitalização por SCA favorável ao grupo invasivo (15,9% invasivo vs 19,4% não invasivo, $p = 0,025$) aos 6 meses.

Nos pacientes com IAM com supra de ST, os *stents* também apresentaram melhor eficácia comparados com balão. Existe nove estudos realizados, comparando angioplastia com balão e com implante de *stent*. A análise conjunta destes estudos estudou 2578 pacientes.⁴² Os resultados demonstraram uma mortalidade hospitalar de 1,7% no grupo de ATC e de 2,1% no grupo *stent* ($p=ns$). Quanto à ocorrência de reinfarto, observa-se que os *stents* contribuíram para uma redução significativa de 2,5% para 0,9% ($p=0,002$), além do que, quando se analisa, em conjunto, óbito, reinfarto e nova revascularização da lesão alvo, ao final de 30 dias, nota-se uma redução de 9,4% para 4,5% ($p<0,0001$). Nesses estudos, foi apontado também que a utilização de *stents* se associou a índices de reestenose sensivelmente inferiores aos observados após a ATC primária por balão (20,8% vs 43% - $p<0,001$).⁴²

Ao analisar os resultados, é possível concluir que a utilização dos *stents* melhorou os resultados precoces e tardios da ATC, não somente nos pacientes estáveis, mas também, nos pacientes com SCA. Portanto os *stents* otimizaram os resultados iniciais e reduziram, porém não aboliram, a reestenose coronária.

1.5. Reestenose intra-*stent*

A eficácia dos *stents* coronários em reduzir a reestenose se deve ao fato desses terem abolido a retração elástica e o remodelamento negativo tardio, mas não eliminaram a hiperplasia neointimal, fenômeno responsável pela reestenose intra-*stent*. A tradução clínica desse problema é a recorrência da isquemia e suas conseqüências (angina, testes funcionais positivos e eventos cardíacos maiores), além da necessidade de novas intervenções.

Na tentativa de se conseguir reduzir a hiperplasia intimal, foram pesquisadas algumas opções, tais como, drogas por via sistêmica, braquiterapia local e aplicação local de medicamentos, através de cateteres e todas sem grande sucesso. Utilizando conceitos anteriores do emprego dos *stents* coronários, como plataforma para liberar heparina local e reduzir a chance de trombose (estudo BENESTENT 2 ⁴³) e entendendo que, a hiperplasia tinha nas primeiras semanas após o implante do *stent* o seu início, pensou-se no mesmo sistema para liberar drogas antiproliferativas e assim iniciamos a fase dos *stents* farmacológicos.

1.6. O implante dos *stents* farmacológicos

O *stent* farmacológico é um modelo de sistema que promove a liberação do medicamento no local da lesão vascular, via um polímero que permite a liberação uniforme do fármaco nas primeiras semanas após seu implante, quando o gatilho da reestenose é ativado. Os *stents* necessitam ter biocompatibilidade com o sistema cardiovascular⁴⁴ e apenas conseguem carrear uma limitada quantidade de fármaco devido à área de superfície metálica dos *stents* usualmente ser menor que 20% da área do segmento tratado.

Os polímeros são moléculas de cadeias longas, formadas por pequenas unidades repetidas. Essas substâncias devem formar uma barreira biológica inerte, para melhorar a qualidade da superfície do *stent*⁴⁵, e ter a habilidade de aderir medicamentos à superfície metálica e facilitar a liberação prolongada dos mesmos. Esses fármacos podem estar ligados aos polímeros através de ligações co-valentes (mais resistentes) ou iônicas^{46,47}.

Os fármacos utilizados para o revestimento dos *stents* farmacológicos, com melhores resultados na redução da reestenose e mais utilizados até o momento, são o sirolimus e o paclitaxel.⁴⁸

O sirolimus (rapamicina) é um antibiótico macrolídeo, produto da fermentação natural do *Streptomyces hygroscopicus*, descoberto a partir de uma amostra de solo colhida na Ilha de Páscoa, em 1964. Inicialmente

pesquisada como substância antifúngica, mostrou-se ineficaz como antibiótico pelo potente efeito imunossupressor. O mecanismo de ação do sirolimus é bloquear a progressão do ciclo celular da fase G₁ para S.⁴⁹

O estudo pioneiro FIM⁵⁰ foi o primeiro a mostrar a eficácia e a segurança do sirolimus liberado diretamente do local da injúria vascular em humanos. Estudos subseqüentes confirmaram o potencial de diminuição do processo de reestenose com o uso de *stents* revestidos com sirolimus (RAVEL⁵¹ e SIRIUS⁵²).

O paclitaxel é um produto natural, obtido por processo semi-sintético. Foi descoberto como parte do programa do Instituto Nacional do Câncer, dos Estados Unidos. Em 1963, foi demonstrada sua ação citotóxica contra vários tumores. É extraído da casca de uma árvore da família das taxáceas do Pacífico, a *Taxus brevifolia*.⁵³ Em 1979, seu mecanismo de ação foi esclarecido, sendo o paclitaxel um potente inibidor da replicação celular, bloqueando o ciclo celular nas fases G₂ e M.⁵⁴

Stents recobertos com paclitaxel passaram a ser utilizados com objetivos similares aos de diminuir a reestenose Honda et al.⁵⁵ demonstraram resultados animadores com esse tipo de medicamento (reestenose binária de 0% e a proliferação intimal de 13% aos 6 meses). Estudos posteriores consolidaram a capacidade do *stent* revestido com paclitaxel em diminuir a reestenose (TAXUS I⁵⁶, II⁵⁷, IV⁵⁸).

A utilização de *stents* recobertos com medicação (sirolimus, paclitaxel) tem diminuído significativamente a reestenose intra-*stent* em pacientes eletivos, inicialmente com lesões coronarianas relativamente simples e posteriormente com lesões mais complexas, através da inibição persistente do crescimento neointimal, após dois anos.

Lemos et al ⁵⁹ demonstraram os resultados do tratamento do *stent* recoberto com sirolimus em pacientes com síndrome coronariana aguda. No acompanhamento tardio, a incidência de morte ou composto de morte ou reinfarto não fatal não teve diferença entre os dois grupos. A revascularização de lesão alvo apresentou incidência de 8,2% para *stents* convencionais vs 1,1 para *stents* farmacológicos ($p = 0,01$). Comparado com *stent* convencionais, os *stents* recobertos com sirolimus não se associaram ao maior risco de trombose intra-*stent* e se mostraram efetivos em reduzir eventos adversos aos 300 dias.

Uma sub-análise do estudo TAXUS IV⁶⁰ analisou 450 pacientes com síndrome coronariana aguda, sendo que 237 pacientes (201 AI e 36 IAM sem supra de ST) foram submetidos ao implante de *stent* revestido com paclitaxel e 213 pacientes ao de *stent* convencional de aço inoxidável (186 AI e 27 IAM sem supra de ST). Foram excluídos pacientes com artéria ocluída (TIMI 0 ou 1), presença de trombo angiográfico, IAM com Supra ST e, na hora do procedimento, o paciente deveria estar com níveis de CKMB menores que 2 vezes o valor de referência. Os resultados, aos 30 dias, foram similares. Durante o controle de 1 ano, observou-se menor

necessidade de RLA revascularização da lesão alvo (3,9% x 16%, $p<0,0001$) e maior incidência de eventos cardíacos maiores (11,1% x 21,7%) favoráveis ao grupo tratado com paclitaxel.

Portanto, as informações disponíveis com a utilização dos *stents* farmacológicos no contexto das SCA são pequenas e com o paclitaxel no IAM mais escassas ainda.

O desafio atual é demonstrar a eficácia e a segurança dos *stents* recobertos com paclitaxel, em pacientes com infarto agudo do miocárdio. Para tanto, o racional deste estudo é avaliar os resultados clínicos (1 mês, 6 meses e 9 meses) e os resultados angiográficos (pelo menos 6 meses) dos *stents* recobertos com paclitaxel, implantados em pacientes com infarto agudo do miocárdio.

2 - OBJETIVOS

Primários:

- 1) Perda luminal tardia (diferença entre DLM imediato e DLM tardio) aos 6 meses;
- 2) Revascularização da lesão alvo ao final de 9 meses.
- 3) Reestenose binária aos 6 meses.

Secundários:

- 1) Eventos cardíacos maiores (óbito, reinfarto e reintervenção) aos 1mês/ 6meses/ 9meses.

3 - CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Casuística

A casuística deste estudo constitui-se de 60 pacientes com diagnóstico clínico de infarto agudo do miocárdio, devido à obstrução coronária confirmada por angiografia coronária, candidatos a implante *stent*, no Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-FMUSP) e no Instituto Uberabense de Cardiologia Invasiva (IUCI) de Uberaba. O período de recrutamento de pacientes foi de setembro de 2004 a março de 2005.

O protocolo de estudo desta investigação foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e do Hospital São Marcos de Uberaba.

3.1.1 Critérios de Inclusão

3.1.1.1 Critérios clínicos

- Sintomas clínicos compatíveis com angina (dor precordial, equivalente anginoso) com duração mínima de vinte minutos.

- Eletrocardiograma com alterações compatíveis com IAM sem supra (infradesnivelamento do segmento ST) ou IAM com supra (Elevação do segmento ST > 1 mm em 2 ou mais derivações contíguas).
- Pacientes com idade entre 18 e 80 anos.
- Pacientes capazes de compreender e manter o seguimento clínico na instituição, após o procedimento.
- Preenchimento do termo de consentimento informado por escrito antes do procedimento.

3.1.1.2 Critérios angiográficos

- Lesão alvo culpada pelos sintomas, localizada dentro do leito coronário nativo.
- O diâmetro de referência da lesão alvo deve ser de 2,5 a 3,5 mm no seu diâmetro.
- Lesão alvo é de novo, ou seja, não pode ser lesão reestenótica.

3.1.2 Critérios de Exclusão

3.1.2.1 Critérios clínicos

- Choque cardiogênico (PA sistólica $\leq$ 80 mmHg na ausência de bradicardia e sem melhora com a administração de volume);
- Parada cardiorrespiratória (PCR) prolongada;
- Uso prévio de cumarínico;

- Úlcera péptica ativa ou sangramento gastrointestinal ativo.
- Mulheres grávidas ou em fase de lactação ou mulheres com potencial de gestação.
- Pacientes com infecções concomitantes descontroladas.
- Qualquer paciente impossibilitado de entender ou acompanhar as exigências do estudo e/ou incapaz de seguimento das avaliações clínicas e/ou angiográficas.
- Alergias conhecidas ou hipersensibilidade para aspirina, clopidogrel, ticlopidina, heparina ou aço inoxidável ou sensibilidade para meios de contrastes e que não podem ser pré-medicados adequadamente.
- Função renal comprometida (creatinina sérica > 150 µmol/L ou 1,3275 mg/dL).
- Doença vascular periférica grave que impossibilite o acesso arterial para intervenção percutânea.
- Presença de co-morbidade que diminua a expectativa de vida para menos de 1 ano.

3.1.2.2. Critérios angiográficos

- 1) Lesão no tronco da coronária esquerda, com estenose maior que 50%.
- 2) Lesão alvo não pode ser completamente coberta com um único *stent* do estudo.
- 3) Lesão alvo está localizada dentro de um enxerto de veia safena.

- 4) Presença de mais de uma estenose coronária severa no vaso alvo, que não possa ser coberta por um *stent*.

3.2. Tipo de estudo

Para atingir os objetivos do estudo, foi realizado um estudo coorte em que, uma vez preenchidos os critérios de elegibilidade, os pacientes foram 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, o termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado. A partir desse ponto, o paciente foi submetido a angioplastia com implante de *stent* farmacológico recoberto com paclitaxel TaxusTM de forma seqüencial, e essa população constituiu o grupo A.

De posse das características clínicas e angiográficas dos pacientes tratados **no grupo A** foram selecionados pacientes tratados com sucesso com o *stent* convencional de aço inoxidável Express² TM (**grupo B**), que é a mesma plataforma do *stent* farmacológico, obedecendo aos mesmos critérios de inclusão e que foram submetidos ao procedimento no mesmo período que os pacientes do **grupo A**. As características clínicas e angiográficas valorizadas para seleção do **grupo B** foram aquelas mais relacionadas a maior risco de reestenose, ou seja, presença de diabetes melito, diâmetro do vaso tratado, extensão da lesão.

3.3. Protocolo do exame angiográfico

3.3.1 Frequência dos exames

Após a informação de todos os passos da investigação, e havendo concordância em relação a todos os aspectos e passos da mesma, o termo de consentimento livre e esclarecido era assinado.

Os pacientes foram encaminhados ao laboratório de hemodinâmica para cinecoronariografia de urgência, após o diagnóstico de SCA, podendo estes estar apresentando IAM com supra de ST ou sem supra (com marcadores cardíacos elevados). Após a confirmação da lesão coronária causadora do quadro de IAM, foi realizado a angioplastia com implante de *stent* conforme protocolo de angioplastia. A alta hospitalar foi programada a critério clínico, e as avaliações clínicas foram realizadas com 1 mês, 3 meses, 6 meses. A avaliação angiográfica (cateterismo controle) foi realizada com pelo menos 6 meses ou, quando o paciente apresentasse recidiva de dor precordial, infarto agudo do miocárdio ou evidência de isquemia miocárdica, detectada por teste funcional.

O estudo angiográfico, após os seis meses (cateterismo controle), foi programado para os pacientes em que foi implantado *stent* farmacológico e convencional, porém, na população com *stent* farmacológico, foi realizado, também avaliação com ultra-som intracoronário.

As imagens obtidas pela angiografia e pelo ultra-som intracoronário eram gravadas e analisadas no Laboratório de análise angiográfica e ultra-som intracoronário do InCor-FMUSP.

3.4. Características dos *stents* empregados

Os *stents* empregados nos dois grupos são basicamente iguais, diferindo apenas quanto à presença do revestimento com polímero para biodisponibilização do paclitaxel.

O *stent* empregado foi do tipo tubular, fabricado com aço inoxidável de qualidade médica, balão expansível, composto de 316 L pré-montadas no cateter MONORAIL™, fornecido pela Boston Scientific Corporation, Natick (MA), Estados Unidos da América. São disponíveis, no Brasil, para Stent Taxus™, os diâmetros de 2,25, 2,5, 2,75, 3,0, 3,5 mm e os comprimentos 8, 12, 16, 24, 28, 32 mm. Para o *stent* Express²™, os diâmetros de 2,25, 2,5, 2,75, 3,0 3,5, 4,0, 4,5 e 5,0mm e os comprimentos 8, 12, 16, 24, 28, 32 mm.

O *stent* Taxus Express²™ é revestido com o polímero Translute™, que controla a liberação lenta e uniforme do paclitaxel que se encontra na dosagem de 1 µg/mm².⁷¹

Figura 2 - A - *Stent Express* montado no balão; B - Detalhe do polímero e paclitaxel; C - *Stent Express*

3.5. Estratégia do implante de *stent*

O paciente encaminhado ao Serviço de Hemodinâmica para cinecoronariografia de urgência foi submetido a anestesia local, seguida de punção da artéria femoral. A técnica de cateterismo empregada foi a técnica de Judkins. Os exames foram realizados pela equipe de cardiologistas intervencionistas das instituições envolvidas. A cinecoronariografia foi

realizada seguida da ventriculografia esquerda em oblíqua anterior direita. Após a definição da artéria a ser tratada no infarto, a heparinização intravenosa foi realizada na dose de 70 UI/Kg de peso, em bolus de heparina não fracionada. Em seguida, foi realizada angiografia coronária da artéria a ser tratada, em duas projeções ortogonais, de acordo com as técnicas de aquisição de imagens, seguindo os seguintes critérios:

1. Administração intracoronária de 0,2 mg de nitroglicerina.
2. A angiografia foi realizada em campo médio e sem movimentação da mesa;
3. A ponta do cateter estava vazia e visível em cada projeção;
4. Aquisição de pelo menos duas projeções ortogonais com, pelo menos, 30° de angulação de diferença, antes do início da angioplastia; e repetir as mesmas projeções no final do procedimento e no controle angiográfico.
5. O segmento a ser dilatado foi filmado preferencialmente estando localizado no centro do campo.

Nesse momento, foram aplicados os critérios angiográficos para elegibilidade dos pacientes. Após, foi ultrapassada a obstrução coronária com a corda-guia 0,014" e realizada a dilatação da lesão com o implante de stent, com ou sem pré-dilatação, sendo esta a critério do operador. A decisão sobre o uso de inibidores de IIbIIIa, durante o procedimento, era vedada ao operador, assim como todas as condutas durante o procedimento.

O término da angioplastia se deu após serem atingidos os critérios de sucesso do procedimento, ou seja, implante com sucesso do *stent* na lesão-alvo, com a obtenção de estenose residual menor que 10% (análise visual).

Durante a fase hospitalar, os controles eletrocardiográfico e dosagem de marcadores cardíacos foram realizados nas primeiras seis horas após o término do procedimento, e, diariamente, no transcorrer da internação.

Na alta hospitalar, o paciente era orientado a receber AAS 200mg indefinidamente e ticlopidina 500 mg/dia ou clopidogrel 75mg dia por pelo menos seis meses.

As avaliações clínicas foram realizadas no primeiro mês/6meses/9 meses. Após o sexto mês, foi realizada a avaliação angiográfica de controle nos dois grupos de pacientes e ultra-sonográfica no **grupo A**.

3.6. Análise coronária quantitativa

Os angiogramas coronários obtidos durante a intervenção coronária e na avaliação angiográfica após os seis meses, foram analisados *off-line* e comparados. Todos os angiogramas obedeciam aos critérios pré-estabelecidos para posterior análise.

A análise angiográfica quantitativa *off-line* foi realizada utilizando o software de pesquisa CASS II QCA (Pie Medical Imaging, Maastricht,

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, foram analisadas as mesmas projeções. A mensuração foi 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 no interior do vaso.

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

- Extensão da lesão: mensuração, em milímetros, da distancia entre pontos imediatamente antes e após a estenose-alvo, considerados como angiograficamente isentos de processo ateromatoso.
- Diâmetro de referência (DR): medida da distancia em milímetros, entre os dois contornos dos vasos, perpendicular à linha central local, na porção considerada angiograficamente normal.
- Diâmetro luminal mínimo (DLM): 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. Essa variável foi mensurada no segmento intra-*stent* e no segmento do vaso-alvo (segmento intra-*stent* e os 5 mm proximais e distais).

- Percentual de estenose do vaso (%E): o percentual de lesão calculado automaticamente segundo a fórmula:

$$\%E = (DR - DLM / DR) \times 100$$

- Ganho luminal agudo (GA): representa a ampliação do DML após o implante do stent e é quantificado como a diferença entre o DML pós-procedimento

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

- Perda luminal tardia (PT): representa a perda do DLM na angiografia coronária tardia no segmento tratado (intra-stent e 5mm das borda proximal e distal)

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

Figura 3 - Imagem obtida da análise coronária quantitativa

3.7. Análise ultra-sonográfica intracoronária

Os equipamentos utilizados foram o *Clear View®* (CVIS, Boston Scientific Corporation) ou *Galaxy®* (Boston Scientific Corporation). A este equipamento, foi conectado o cateter de ultra-som *Atlantis®* de 40 MHz, compatível com cateter-guia 6 *French*. Este cateter apresenta um transdutor na sua extremidade, constituído por um cristal piezoelétrico, que gira à velocidade de 700 a 1800 rotações por minuto, gerando imagem de 360 graus ao longo do eixo longitudinal.

Após a heparinização (heparina 70 UI/Kg), foi introduzida uma guia metálica de 0,014", com posicionamento no leito distal e avançava-se o cateter de ultra-som pelo menos 10 mm distalmente ao *stent*, utilizando-se uma tração automática do cateter de ultra-som, a uma velocidade de 0,5 mm/s; as imagens foram gravadas em fita de vídeo de alta resolução (S-VHS) para posterior análise *off-line*. A aquisição das imagens foi ininterrupta, iniciada pelo menos 10 milímetros distais à lesão-alvo e progredindo até a junção aorto-ostial.

As imagens do ultra-som, gravadas nas fitas de vídeo S-VHS foram analisadas por meio do programa de computação QIVA (*Pie Medical Imaging, Maastricht, Holanda*), no laboratório de análise angiográfica e ultra-som intracoronário do InCor-FMUSP. Esse sistema analisa as imagens digitalizadas em reconstrução longitudinal e com capacidade máxima 2048 frames. Os algoritmos são utilizados para a detecção automática de bordos,

realizando o delineamento dos contornos do lúmen, do *stent* e da lâmina elástica externa. O cálculo volumétrico é realizado pela somatória das áreas trans-seccionais, multiplicadas pela extensão total da região analisada.

A corrida de ultra-som foi realizada na avaliação, tardia após os seis meses, sendo que o operador realizava as seguintes medidas a cada milímetro:

- 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 mm^2 .
- Área da placa + média (P + M): calculada pela diferença entre as áreas da membrana elástica interna e do lúmen arterial, expressa em mm^2 .

Dentro do *stent* foram adquiridas:

- Área do *stent* (AS): área obtida automaticamente, a partir do delineamento das hastes metálicas do *stent*, expressa em mm^2 .
- Área do lumen arterial (AL): área obtida automaticamente a partir do delineamento entre o sangue e a camada íntima do vaso expressa em mm^2 .
- Área de hiperplasia intimal (AHI): calculada pela diferença entre as áreas do *stent* e do lumen arterial, expressa em mm^2 .

O percentual de obstrução do volume do *stent* (%OS) foi calculado como razão entre o volume da íntima e o volume do *stent* multiplicado por 100.

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

As figuras abaixo demonstram um exemplo de análise de ultra-som intracoronário.

Figura 4 - Imagem da reconstrução vascular durante a análise ultra-sonográfica

Figura 5 - Resultados obtidos durante a análise ultra-sonográfica

A aposição incompleta das hastes dos *stents* foi validada e definida pela presença de uma ou mais hastes afastadas e separadas da parede do vaso com evidência de circulação de sangue entre as hastes e a parede do vaso.

3.8. 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).

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

- **Trombose do *stent*:** qualquer evento agudo isquêmico (entre a alta e o 30º dia), ou subagudo, entre o 31º dia e o final do segmento do pós-implante, acompanhado de 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.

- **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 da reestenose da lesão alvo, correspondendo ao segmento intra-*stent* e/ou aos 5 mm 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.

3.9. Análise Estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas em tabelas contendo frequências absolutas (n) e relativas (%). A associação entre elas foi avaliada com o teste qui-quadrado ou teste da razão de verossimilhança ou teste exato de Fisher.

As variáveis quantitativas foram apresentadas em tabelas contendo médias, desvio padrão, medianas, valores mínimos e máximos. Quando observada distribuição normal, as médias foram comparadas com o teste t-

Student, caso contrário, utilizou-se o teste não paramétrico da soma de postos de Wilcoxon.

As variáveis que mostraram significância estatística na análise univariada foram utilizadas para o ajuste do modelo de regressão logística múltiplo com procedimento “stepwise” de seleção de variáveis.

Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

4 - RESULTADOS

O grupo que recebeu o *stent* farmacológico revestido com paclitaxel (**GRUPO A**) foi constituído por 30 pacientes, sendo 22 (73%) do sexo masculino e com idade média de $58,8 \pm 10,1$ anos.

O grupo que recebeu *stent* convencional (**GRUPO B**) foi constituído por 30 pacientes sendo 24 (80%) do sexo masculino e com idade média de $58,3 \pm 8,5$ anos.

A comparação entre os dados demográficos dos dois grupos não evidenciou diferenças estatisticamente significantes.

Diabete melito foi observado em 10 pacientes de cada grupo, sendo que três eram insulino-dependentes no GRUPO A e dois no GRUPO B. Já hipertensão arterial sistêmica estava presente em 26 pacientes do GRUPO A (86,7%) e em 24 (80%) do GRUPO B. A história familiar de insuficiência coronária foi positiva em 20 pacientes do GRUPO A (66,7%) e em 21 (70%) do GRUPO B e dislipidemia ocorreu em 23 (76,7%) e 21 (70%) dos casos, respectivamente. Portanto, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos quanto à frequência das características clínicas.

Os resultados das características clínicas e dados angiográficos dos dois grupos são descritos na **tabela 1**.

Tabela 1 - Dados demográficos e características clínicas dos grupos

	GRUPO A	GRUPO B	P
Sexo			
Masculino	22 (73%)	24 (80%)	1,0
Feminino	08 (27%)	06 (20%)	
Raça			
Branca	11	13	1,0
Negra	09	07	
Idade (anos)	58,8 ± 10,0	58,3 ± 8,5	0,8
Diabetes			
Insulino-dependente	10	10	1,0
Não insulino-dependente	03	02	
Hipertensão	26	24	0,5
Tabagismo	19	15	0,3
História familiar de coronariopatia	20	21	0,8
Dislipidemia	23	21	0,6
Infarto agudo do miocárdio			
Sem supra de ST	04	04	1,0
Com supra de ST	26	26	
Revascularização			
Cirúrgica	0	0	1,0
Percutânea	2	2	
Infarto prévio	03	02	1,0

IAM sem supra de ST ocorreu em 4 pacientes (13,33%) e 26 pacientes IAM com supra de ST (86,67%) para o grupo GRUPO A e para o GRUPO B ($p = 1$, teste exato de Fisher). Desta população, 24 pacientes foram submetidos a angioplastia primária nas primeiras 12 horas de evolução do IAM. O pico de CKMB foi de $205,7 \pm 147,1$ para o GRUPO A e $204,1 \pm 117,4$ para o GRUPO B $p=0,9$ (teste de soma de pontos de Wilcoxon). Em ambos os grupos, não foram observados casos com

revascularização cirúrgica prévia, entretanto dois pacientes, em cada grupo, já haviam sido submetidos a revascularização percutânea.

Infarto prévio foi relatado em três casos no GRUPO A e em dois do GRUPO B. O uso do inibidor de glicoproteína IIb/IIIa ocorreu em seis pacientes no grupo GRUPO A e em oito pacientes do GRUPO B.

4.1 Características Angiográficas

As características angiográficas são descritas na **tabela 2**.

Quanto à fração de ejeção do ventrículo esquerdo medida à angiografia (FE), o GRUPO A apresentou a média de $68,2 \pm 15,6\%$ e o GRUPO B $70,4 \pm 11,9\%$ $p=0,872$ (teste de soma de pontos de Wilcoxon).

O padrão coronário não diferiu entre os dois grupos. Em ambos os grupos, o padrão mais freqüente foi o biarterial com 76,7% e 70% dos casos do GRUPO A e GRUPO B, respectivamente ($p=0,8$).

Quanto à distribuição de freqüência da artéria tratada, tipo de lesão e fluxo coronário TIMI, antes da intervenção não se diferiram os grupos, demonstrando as semelhanças dos dados angiográficos pré-procedimento entre os dois grupos.

Tabela 2 - Características angiográficas

GRUPO A			GRUPO B		p
Padrão Coronário					
Uniarterial	5	16,67%	7	23,3%	0,8
Biarterial	23	76,67%	21	70%	
Triarterial	2	6,67%	2	6,67%	
Artéria Tratada					
CD	9	30,00%	12	40%	0,6
CX	2	6,67%	7	23,33%	
DA	19	63,33%	11	36,67%	
Tipo de Lesão					
B2	16	53,33%	19	63,33%	0,4
C	14	46,67%	11	36,67%	
Fluxo TIMI Pré					
0	12	40,00%	11	36,67%	0,9
2	9	30,00%	10	33,33%	
3	9	30,00%	9	30,00%	
Diâmetro do Stent					
2,5	1	3,33%	1	3,33%	0,9
3	24	80,00%	23	76,67%	
3,5	5	16,67%	6	20,00%	
Comprimento do Stent					
12	1	3,33%	1	3,33%	0,8
16	6	20,00%	9	30,00%	
20	9	30,00%	10	33,33%	
24	7	23,33%	6	20,00%	
28	6	20,00%	4	13,33%	
32	1	3,30%	0	0,00%	

O material utilizado durante o procedimento, o diâmetro do *stent*, bem como o seu comprimento apresentaram valores muito similares e não diferiram estatisticamente entre os grupos.

O resultado angiográfico imediatamente após o procedimento foi similar nos dois grupos e, quanto a sucesso angiográfico, ocorreu na totalidade nas duas populações. Quanto ao fluxo TIMI pós, foi similar nos dois grupos, tendo a frequência de TIMI 3 ocorrido em 96,7%.

4.2. Análise Coronária Quantitativa

Os resultados da análise coronária quantitativa estão descritos na **tabela 3**.

A análise coronária quantitativa foi realizada de maneira off-line, por operador diferente do que realizou o procedimento, com os dados obtidos pré-angioplastia (pré-ATC), imediatamente após e tardio (cateterismo controle), que ocorreu em média 7,3 meses no GRUPO A e 6,5 meses no GRUPO B.

O diâmetro de referência, o diâmetro luminal mínimo, assim como a porcentagem de estenose pré-ATC não tiveram diferenças significantes nos dois grupos tratados. Quanto ao comprimento da lesão, houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, apesar da diferença de

comprimento ter sido menor que dois milímetros, sendo que o grupo A apresentou lesões mais extensas, comparado com grupo B (grupo A $17,23 \text{ mm} \pm 5,9 \text{ mm}$ e no grupo grupo B foi de $15,4 \text{ mm} \pm 5,5 \text{ mm}$, $p = 0,03$).

A seguir estão descritas as análises do diâmetro luminal mínimo pós-angioplastia, diâmetro luminal mínimo tardio, porcentagem de reestenose tardia, perda luminal tardia e índice de perda luminal.

a. Diâmetro luminal mínimo pós-angioplastia (pós-ATC)

A comparação entre os grupos, pelo teste de t de Student, não mostrou diferenças estatisticamente significantes para os valores observados ($2,2 \pm 0,3 \text{ mm}$ no GRUPO A ; $2,3 \pm 0,4 \text{ mm}$ no GRUPO B ; $p=0,8$).

b. Diâmetro luminal mínimo tardio (DLM)

Observou-se um valor médio de DLM de $2,0 \pm 0,4 \text{ mm}$ no GRUPO A e $1,7 \pm 0,8 \text{ mm}$ nos pacientes do GRUPO B. O teste t de Student revelou diferença estatisticamente significativa ($p=0,04$).

c. Porcentagem de estenose tardia (%).

O GRUPO A apresentou porcentagem de reestenose de $24 \pm 10\%$ e o GRUPO B apresentou $42 \pm 25\%$. Essa diferença foi estatisticamente significativa pelo teste da soma de postos de Wilcoxon ($p=0,001$).

d. *Perda luminal tardia.*

No GRUPO A, observou-se um valor de perda tardia de $0,2 \pm 0,2$ mm e, no grupo GRUPO B o valor médio foi de $0,6 \pm 0,7$ mm. Observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,03$; pelo teste da soma de postos de Wilcoxon).

e. *Índice de perda luminal.*

Observou-se, no grupo A, um índice de perda de $12,5 \pm 12,5\%$ e de $32,3 \pm 36,9\%$, no grupo B, diferenças estas estatisticamente significantes pelo teste da soma de postos de Wilcoxon ($p=0,02$).

Tabela 3 - Análise coronária quantitativa

	GRUPO A	GRUPO B	p
Ganho agudo (mm)	$1,76 \pm 0,6$	$1,8 \pm 0,6$	0,849
Diâmetro de referência pós (mm)	$2,8 \pm 0,4$	$2,8 \pm 0,5$	0,797
Diâmetro luminal mínimo pós (mm)	$2,2 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,4$	0,776
Porcentagem de estenose pós (mm)	$19 \pm 7,0\%$	$19 \pm 7,0\%$	0,969
Diâmetro de referência tardio (mm)	$2,7 \pm 0,4$	$2,8 \pm 0,5$	0,246
Diâmetro luminal mínimo tardio (mm)	$2,0 \pm 0,4$	$1,7 \pm 0,8$	0,04
Porcentagem de estenose tardio	$24 \pm 10,0\%$	$42 \pm 25,0\%$	0,001
Perda luminal tardia (mm)	$0,2 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,7$	0,03
Índice de perda luminal	$12,5 \pm 12,5\%$	$32,4 \pm 36,9\%$	0,02

4.3. Comparação do tempo de sobrevida da intervenção

Considerando o critério de reestenose utilizado, um paciente do GRUPO A apresentou reestenose (3,3%), já na população do GRUPO B a reestenose ocorreu em dez pacientes (33,3%), revelando que essa diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,003$). (**Gráfico 1**)

Gráfico 1 – Incidência de reestenose

A comparação do tempo de sobrevida livre de eventos do procedimento pela análise de vida de Kaplan-Meier evidenciou significância estatística ($p = 0,001$), sendo o tempo médio de sobrevida do GRUPO A de 8,9 meses e o do GRUPO B foi de 7,9 meses.

Gráfico 2 - Análise de sobrevida livre de eventos do Grupo A e Grupo B

4.4. Evolução clínica

Aos trinta dias, houve, em dois pacientes do GRUPO A (6,6%), a ocorrência de dois episódios de sangramento (1 digestivo e 1 pulmonar) e no GRUPO B, um caso (3,33%)(digestivo), que necessitaram de reinternação, transfusão sanguínea e descontinuação da terapêutica antiplaquetária combinada (AAS e clopidogrel ou ticlopidina).

Aos seis meses, sete pacientes do grupo GRUPO B foram submetidos a revascularização de lesão alvo guiada por isquemia. Um paciente do grupo GRUPO A foi submetido a reintervenção percutânea da lesão alvo por uma reestenose em borda distal do *stent* farmacológico.

Aos nove meses de acompanhamento, dois pacientes do grupo GRUPO B foram submetidos a revascularização de lesão alvo guiada por isquemia e um paciente do mesmo grupo necessitou de uma reintervenção cirúrgica.

Não houve ocorrência de re-infarto, reintervenção, AVC, trombose intra-*stent* e/ou óbito nos dois grupos descritos, no período de acompanhamento médio de 9 meses.

Abaixo a **tabela 4** de acompanhamento clínico:

Tabela 4 - Eventos clínicos

	GRUPO A		GRUPO B		P*
Sangramento	2	6,67%	1	3,33%	1
RM	0	0,00%	1	3,33%	1
Reintervenção	1	3,33%	9	30,00%	0,06
Reinfarto	0	0,00%	0	0,00%	
AVC	0	0,00%	0	0,00%	
Trombose de Stent	0	0,00%	0	0,00%	
Óbito	0	0,00%	0	0,00%	

P= teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher

4.5. Probabilidade de reestenose entre os grupos

Para acessar os preditores de reestenose no acompanhamento angiográfico as variáveis que mostraram significância estatística na análise univariada, foram utilizadas para o ajuste do modelo de regressão logística múltiplo com procedimento “stepwise” de seleção de variáveis. As seguintes variáveis foram determinantes para não ocorrer reestenose: stent revestido com paclitaxel ($p = 0,01$) e diâmetro de referência pós-ATC (0,03). Com base nesse modelo de regressão logística múltiplo, foi possível calcular a relação entre a probabilidade de reestenose em relação ao diâmetro de referência do vaso pós ATC que se encontra no **gráfico 3**.

Gráfico 3 - Probabilidade de reestenose e diâmetro de referência do vaso pós ATC (mm)

Observa-se que os menores valores de probabilidade de reestenose são observados para os maiores diâmetros de referência, sendo que são evidentes os menores valores de probabilidade de reestenose no GRUPO A. Os melhores valores de sensibilidade e especificidade do modelo de regressão logística aplicados aos dados da amostra foram observados quando o valor da probabilidade de reestenose obtido pela equação da regressão logística múltipla, foi de 0,28. Nessa situação, a sensibilidade foi de 72,7% e de especificidade de 81,6%.

Gráfico 4 - Sensibilidade, especificidade e probabilidade de reestenose

4.6. Análise do Ultrassom Intracoronário dos Pacientes do Grupo A

Os resultados da análise angiográfica estão descritos na **tabela 5**.

O ultrassom intra-coronário foi realizado em 23 pacientes submetidos a implante *stent* revestido com paclitaxel, durante a avaliação angiográfica

após pelo menos nove meses do procedimento. Esta análise ultrassonográfica revelou que a área de hiperplasia intimal média foi de $0,3 \pm 0,5 \text{ mm}^2$. Já o volume médio do *stent* em mm^3 foi de $181,1 \pm 56,8$ e a percentagem de obstrução do volume do *stent* foi de $4,7 \pm 6,8\%$. O volume médio da hiperplasia intimal observado foi de $7,4 \pm 10,9 \text{ mm}^3$.

A análise dos resultados indicou a ocorrência de má-aposição tardia do *stent* em oito pacientes (34,8%).

Tabela 5 - Achados ultrassonográficos tardios

	média	desvio padrão
Comprimento	22,949	5,363
Volume luminal (mm^3)	173,658	59,994
Volume vaso (mm^3)	414,1	148,626
Área luminal (mm^2)	7,637	2,172
Área vascular (mm^2)	18,151	5,273
Diâmetro luminal (mm)	3,08	0,439
Diâmetro vascular (mm)	4,753	0,69
Diâmetro luminal mínimo (mm)	2,902	0,423
Diâmetro luminal máximo (mm)	3,326	0,458
Diâmetro vascular mínimo (mm)	4,531	0,683
Diâmetro vascular máximo (mm)	5,043	0,7
Diâmetro mínimo do <i>stent</i>	2,992	0,365
Diâmetro máximo do <i>stent</i>	3,384	0,399
Área do <i>stent</i>	7,953	1,912
Diâmetro do <i>stent</i>	3,156	0,379
Volume do <i>stent</i> (mm^3)	181,067	56,791
Área de hiperplasia intimal (mm^2)	0,32	0,541
%de obstrução do volume do <i>stent</i>	4,7	6,8
Volume da hiperplasia (mm^3)	7,4	10,9

5 - DISCUSSÃO

Estudos recentes evidenciam claramente as vantagens do *stents* revestidos com paclitaxel em pacientes portadores de cardiopatia isquêmica estável^{56,57,58}, entretanto, não existe na literatura informações definitivas dos resultados angiográficos e ultra-sonográficos dos efeitos do paclitaxel em pacientes portadores de infarto agudo do miocárdio. Portanto, este fato demonstra a importância do nosso estudo que avaliou a angiografia digital e o ultra-som intracoronário destes pacientes.

Cabe ressaltar que os resultados observados nesta série foram observados em grupos homogêneos de pacientes portadores com infarto agudo do miocárdio, que não diferiam quanto aos dados demográficos, fatores de risco e dados angiográficos. Salienta-se ainda que os *stents* empregados diferem apenas pela presença do revestimento com o paclitaxel e do polímero responsável pela sua biodisponibilidade.

Os resultados deste estudo apontam uma superioridade do *stent* revestido com paclitaxel sobre o *stent* convencional quanto à prevenção da reestenose angiográfica binária em pacientes portadores de infarto agudo do miocárdio. Evidenciam os nossos resultados que existem diferenças estatisticamente significantes entre as variáveis perda luminal tardia, diâmetro luminal mínimo tardio, índice de perda luminal tardia e porcentagem de estenose tardia. Tais resultados assemelham-se aos

relatados em estudos prévios em pacientes eletivos que se submeteram ao implante de *stent* revestido com paclitaxel.^{57,58,59,62.}

Os melhores resultados angiográficos acarretaram um maior tempo de sobrevida livre de eventos nos pacientes do GRUPO A, que se refletiram na melhor evolução clínica observada, principalmente, quanto à necessidade de nova intervenção (percutânea em nove no GRUPO B contra apenas uma no GRUPO A) e a necessidade de cirurgia de revascularização do miocárdio (uma no GRUPO B e nenhuma no GRUPO A). Cabe ressaltar que, a revascularização da lesão alvo (cirúrgica ou percutânea) foi realizada somente com a comprovação de isquemia mediante teste indutores de isquemia e/ou sintomas compatíveis com angina.

Além de evidenciar uma baixa incidência de reestenose no GRUPO A, também não foi observado um aumento de complicações relacionadas com a técnica empregada, tal como trombose intra-*stent* aguda ou subaguda. Apesar de um estudo recente ter relatado uma incidência maior de trombose intra-*stent* em pacientes com infarto agudo do miocárdio submetidos a implante de *stent* com paclitaxel⁶², fato que não foi confirmado nos pacientes envolvidos em nosso estudo. Deve-se salientar, entretanto, que os pacientes incluídos neste estudo tinham risco menor de trombose da população estudada por Hofma et al⁶².

Os pacientes incluídos neste estudo não apresentavam instabilidade hemodinâmica e foram incluídos somente após o sucesso da recanalização da artéria com a corda-guia. Os baixos riscos relativos proporcionados por

tais critérios, podem ter resultado em uma baixa mortalidade dos nossos pacientes durante o período de acompanhamento, fato já salientado anteriormente no importante estudo PAMI – II, onde pacientes considerados de baixo risco, baseado em características clínicas e angiográficas, têm uma probabilidade extremamente baixa (<1%) da mortalidade aos 6 meses ⁶³. Entretanto, a necessidade de reintervenção e reestenose angiográfica foi alta naqueles pacientes tratados com *stent* convencional, mesmo quando comparada a séries anteriores.^{63,64,65}, o que fortalece a afirmação que o uso do paclitaxel reduziu eficientemente a incidência de reestenose clínica e angiográfica desta população.

Os dados angiográficos descritos por Moses et al ⁶⁰ com o *stent* Taxus são muito similares aos descritos nesta série como pode ser observado na **tabela 6**. Há marcada coincidência de resultados entre os dois estudos, o que fortalece a metodologia de nosso estudo e corroboram os resultados de Moses et al quanto a eficiência do *stent* Taxus.

Tabela 6 - Dados angiográficos da literatura com paclitaxel

	ESTUDO ATUAL	Taxus- IV SCA ⁶⁰
Reestenose	3,3%	5%
Diâmetro luminal mínimo pós (mm)	2,2 ± 0,3	2,2 ± 0,4
Porcentagem de estenose pós	19 ± 7,0%	18,3 ± 9,5
Diâmetro de referência tardio (mm)	2,7 ± 0,4	2,8 ± 0,5
Diâmetro luminal mínimo tardio (mm)	2,0 ± 0,4	2,3 ± 0,4
Porcentagem de estenose tardia	24 ± 10,0%	18,1 ± 8,9%
Perda luminal tardia (mm)	0,2 ± 0,2	0,19 ± 0,3
Índice de perda luminal	12,5 ± 12,5%	12,0 ± 33%

O ultra-som intracoronário que foi realizado somente no GRUPO A com o intuito de melhor compreender o comportamento do *stent* farmacológico revestido com paclitaxel nos pacientes com infarto agudo do miocárdio, evidenciou uma importante capacidade de inibição da hiperplasia intimal nesta população. Quanto a este propósito, os resultados mostraram-se bastante satisfatórios, sendo até, superiores aos referidos pelo estudo TAXUS IV ⁶⁶ (**Tabela 7**), com ênfase ao baixo índice no volume da hiperplasia intimal e da porcentagem de obstrução do *stent*.

Tabela 7 - Dados ultra-sonográficos da literatura com paclitaxel

	ESTUDO ATUAL	TAXUS IV IVUS ⁷¹
Volume luminal (mm ³)	173,6 ± 59,9	123 ± 43
Volume vaso (mm ³)	414,1 ± 148,6	280 ± 89
Volume do stent (mm ³)	181,1 ± 56,8	142 ± 47
%de obstrução do volume do stent	4,7 ± 6,8	12,2 ± 12,4
Volume da hiperplasia (mm ³)	7,4 ± 10,9	18 ± 18

A avaliação da má aposição do *stent* evidencia sua ocorrência em oito pacientes dos 23 pacientes estudados (34,8%). As razões para tal observação não puderam ser evidenciadas pela metodologia empregada, entretanto, pode-se dizer como hipótese que como os casos em questão tratavam-se de pacientes com infarto agudo do miocárdio, que sabidamente tem um importante componente de trombose na placa aterosclerótica, existe a possibilidade de que após a reabsorção do trombo o *stent* fique má apostado à parede vascular.

Estudos prévios com pacientes eletivos têm demonstrado uma incidência de aposição incompleta do *stent* que varia de 4-16% após *stent* convencional, *stent* sirolimus e *stent* com paclitaxel ^{66,67,68}. De forma interessante, pacientes tratados em vigência de infarto agudo do miocárdio apresentam um aumento de três vezes na chance de má aposição em

pacientes tratados com *stent* convencional, o que pode ser justificada, como já comentamos, por absorção tardia de trombo no local do implante do *stent*.

Devido o ultra-som ter sido realizado somente na população do GRUPO A, nenhuma comparação adicional pode ser realizada. Entretanto, semelhante a estudos anteriores, a má aposição não foi relacionada com qualquer evento adverso durante o acompanhamento clínico^{66,67,68, 69,70}.

O número reduzido de pacientes e o desenho não randomizado são duas limitações importantes deste estudo. Quanto a ausência de randomização, vale salientar que os critérios de seleção adotados foram eficientes em permitir a homogeneidade da amostra e os casos selecionados foram consecutivos. Quanto ao tamanho da amostra, o relativo baixo número da população poder ter limitado nossa habilidade em detectar complicações raras relacionadas com o procedimento, embora o número de pacientes incluídos no estudo tenha sido suficiente para detectar efeito significativo do *stent* revestido com paclitaxel em reduzir a reestenose angiográfica binária.

Este estudo não suprime a necessidade de comparações futuras, de forma randomizada e com número maior de pacientes (objetivo do estudo Horizon AMI), porém este estudo permite a análise preliminar da performance do *stent* revestido com paclitaxel para pacientes com infarto agudo do miocárdio.

6 - CONCLUSÕES

1. A perda luminal tardia foi estatisticamente inferior no grupo tratado com *stent* farmacológico revestido com paclitaxel.
2. A revascularização da lesão alvo ao final do acompanhamento foi estatisticamente menor no grupo tratado com o *stent* farmacológico revestido com paclitaxel.
3. A reestenose binária foi estatisticamente menor no grupo tratado com *stent* farmacológico revestido com paclitaxel.
4. Os eventos cardíacos maiores (óbito, reinfarto e reintervenção) foram menos freqüentes de forma estatisticamente significativa no grupo tratado com o *stent* farmacológico revestido com paclitaxel', devido a menor incidência de reintervenção.

7 - REFERÊNCIAS

1. Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am Heart J.* 1995; 130: 580-600.
2. Cairns J, Theroux P, Armstrong P. Unstable angina: report from a Canadian expert roundtable. *Can J Cardiol.* 1996; 12: 1279-92.
3. American Heart Association: Heart and Stroke Statistical Update. Available from: <http://www.americanheart.org>.
4. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Sistema de informações hospitalares do SUS (SIH/SUS). Morbidade hospitalar do SUS- CID 9, Brasília; 1997.
5. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, Cheintlen MD, Concammon CA, Cowan M, Edwards C, Fuster V et al. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. *Circulation.* 1994; 90: 613-22.
6. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Omatto JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr. American College of Cardiology; American Heart Association; Canadian Cardiovascular Society. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-

- elevation myocardial infarction-executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines of the management of patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 671-719.
7. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Wasman S, Raggi P, Madjid M et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003; 108: 1664-72.
 8. Gustein DE, Fuster V. Pathophysiology and clinical significance of atherosclerotic plaque rupture. *Cardiovasc Res*. 1999; 41: 323-33.
 9. Antman EM. Conduta em Hospital Geral. In: Julian DG, Braunwald E. Tratamento do infarto agudo do miocárdio. London: Future, 1996. p. 28-69.
 10. Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA*. 1912; 59: 2015-20.
 11. Dewood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, Lang HT. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1980; 303: 897-902.

12. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto Miocardio (GISSI). *Lancet*. 1986; 1 (8478): 397-402.
13. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988; 2 (8607): 349-60.
14. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med*. 1993; 329: 673-82.
15. Gruentzig A. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis. *Lancet*. 1978; 1(8058): 263.
16. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary angioplasty interventions (revision of the 1993 PTCA Guidelines) – executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on the Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 2215-38.
17. Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: application for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1984; 53: 117C-121C.

18. Ribeiro EE, Silva LA, Carneiro R, D'Oliveira LG, Gasquez A, Amino JG, Tavares JR, Petrizzo A, Torossian S, Duprat Fº R et al. Randomized trial of direct coronary angioplasty versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22: 376-80.
19. Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A, Brodie BR, Madonna O, Eijgelsheven M, Lansky AJ, O'Neill WW, Morice MC. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med*. 1999; 341: 1949-56.
20. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, Grimes CL, Zijlstra F, Garcia E, Grinfeld L, Gibbons RJ, Ribeiro EE, De Wood MA, Ribichini F. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA*. 1997; 278: 2093-8.
21. Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver WD, Granger C, Simes RJ,; PCAT Collaborators. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J*. 2003; 145(1): 47-57.
22. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JA, Col, J, McKinlay SM. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently

- Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 1999; 341:625-34.
23. Moreno R, Lopez-Sendon J, Garcia E, Peerz de Isla L, Lopez de Sa E, Ortega A, Moreno M, Rubio R, oriano J, Abeytua M, Garcia-Fernandez MA. Primary angioplasty reduces the risk of left ventricular free wall rupture compared with thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:598-603.
24. Yip HK, Wu CJ, Chang HW, Wang CP, Cheng CI, Chua S, Chen MC. Cardiac rupture complicating acute myocardial infarction in the direct percutaneous coronary intervention reperfusion era. *Chest*. 2003; 124: 565-71.
25. Ellis SG; Roubin GS; King SB 3rd, Almagor Y, Maiello L, Martini G, Gaglione A, Goldberg SL, Tobis JM. In-hospital cardiac mortality after acute closure after coronary angioplasty: analysis of risk factors from 8,207 procedures. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 11: 211-6.
26. Simpfendorfer C, Belardi J, Bellamy G, Galan K, Franco I, Hollman J. Frequency, management and follow-up of patients with acute coronary occlusions after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cadiol*. 1987; 59: 267-9.
27. Nunes G, Sousa AGMR, Tanajura LFL, Cano MN, Maldoonado G, Feres F, Mattos LAP, Pinto IMF, Sousa JEMR. Oclusão aguda pós-

- angioplastia coronária: manuseio precoce evolução tardia. *Arq Bras Cardiol.* 1993; 60: 399-403.
28. Blackshear JL, O'Callaghan WG, Califf RM. Medical approaches to prevention of restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1987; 9: 834-48.
29. Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, Ueno K, Yokoi H, Hamasaki N, Horiuchi H, Ohishi H. Restenosis after successful percutaneous transluminal angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1988; 12: 616-23.
30. Dangas G, Fuster V. Management of restenosis after coronary intervention. *Am Heart J.* 1996; 132: 428-36.
31. Puel J, Joffre F, Rousseau H, Guermonprez B, Lancelin B, Morice MC. Endoprothèses coronariennes auto-expansives dans le prévention des resténoses après angioplasties transluminale. *Arch Mal Coeur.* 1987; 8: 1311-2.
32. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Eng J Med.* 1987; 316: 701-6.
33. Shaknovich A. complications of coronary stenting. *Coron Artery Dis.* 1994; 5: 583-9.

-
34. Leon MB, Wong SC. Intracoronary stents: a breakthrough technology or just another small step? *Circulation*. 1994; 89: 1323-7.
 35. Colombo A, Hall P, Nakamura S, AlmayorY, Maiello L, Martini G, Gaglione A, Goldberg SL, Tobis JM. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation*. 1995; 91(1): 676-88.
 36. Fischman DL, Leon MB, Baim D, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1994; 331: 496-501.
 37. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Mateme P. A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*. 1994; 331: 489-95.
 38. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, Kuntz RE, Popma JJ, Schaff HV, William DD, Gibbons RJ, Alpert JP, Eagle KA, Faxon DP, Fuster V, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO et al. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines. A report of the American College

- of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 2215-39.
39. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents: a hierarchical bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;138: 777-86.
40. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. Fragmin and Fast Revascularization during In Stability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet*. 1999; 354: 708-15.
41. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicani R, Frey MJ, Lakkins N, Neumann FJ, Robertson DH, De Lucca PT, Di Battiste PM, Gibson CM, Braunwald E. TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy – thrombolysis in myocardial infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001;344:1879-87.
42. Ribeiro EE, Petrizo A, Carneiro R. Quais os resultados imediatos e tardios da angioplastia coronária primária? *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2000; 2: 227-32.

43. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C, Sousa E, van der Giessen W, Colombo A, Seabra-Gomes R, Kiemeny F, Ruygrok P, Ormiston J, Emanuelsson H, Fajadet J, Haude M, Klugmann S, Morel MA Randomized comparison of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (BENESTENT-II). *Lancet*. 1998; 352: 673-81.
44. Ratner BD. The blood compatibility catastrophe. *J Biomed Mater Res*. 1993; 27: 283-287.
45. van der Giessen, WJ, Lincoff AM, Schwartz, RS, van Beusekom HM, Serruys PW, Holmes DR Jr, Ellis SG, Topol EJ. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and non-biodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation*. 1996; 94: 1690-7.
46. Whelan DM, van Beusekom, HM, van der Giessen WJ. Mechanisms of drug loading and release kinetics. *Semin Interv Cardiol*. 1998; 3: 127-31.
47. Edelman ER, Lovich M. Drug delivery models transported at a new level. *Nat Biotech*. 1998; 16: 136-7.
48. Katritsis DG, Karvouni E, Ioannidis JPA. Meta-analysis comparing drug-eluting stents with bare metal stents. *Am J Cardiol*. 2005; 95: 640-3.

49. Poon M, Marx SO, Gallo, Badimon JJ, Taubman MB, Marks AR. Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration. *J Clin Invest.* 1996; 98: 2277-83.
50. Souza JM, Costa MA, Abzaid AS, Feres F, Pinto IM, Seixas AC, Staico R, Mattos LA, Sousa AG, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation.* 2001; 103:192-5.
51. Morice MC, Serruys PW, Souza JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin MA, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stents with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2002; 346:1773-80.
52. Moses JW. A U.S. multicenter, randomized, double-blind study of the sirolimus-eluting stent in de novo native coronary lesions. *N Engl J Med.* 2003; 349:1315-23.
53. Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc.* 1971; 93: 2325-7.

54. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitavel (Taxol). *N Engl J Med*. 1995; 332: 1004-14.

55. Honda Y, Grube E, de la Fuente LM, Yock PG, Stertz SH, Fitzgerald PJ. Novel drug-delivery stent: intravascular ultrasound observation from the first human experience with QP2-eluting polymer stent system. *Circulation*. 2001; 104: 380-3.

56. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, Russell ME from the TAXUS I: six- and -month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de twelve novo coronary lesions. *Circulation*. 2003; 107: 38-42.

57. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, Dudek D, Fort S, Schiele F, Zmudka K, Guagliumi G, Russel ME: TAXUS II Study Group. Randomized study to assess the effectiveness of slowand moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation*. 2003; 108: 788-94.

58. 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, and theTAXUS-IV Investigators. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent. The TAXUS-IV trial. *Circulation*. 2004;109:1942–1947.

59. Lemos PA, Lee C, Degertekin M, Saia F, Tanabe K, Arampatzis CA, Hoye A, van Duuren M, Sianos G, Smits PC, de Feyter P, van der Giessen WJ, van Domburg RT, Serruys PW. Early outcome after sirolimus-eluting stent implantation in patients with acute coronary syndromes. Insights from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 2093-9.
60. Moses JW, Mehran R, Nikolsky E, Lasala JM, Corey W, Albin G, Hirsch C, Leon MB, Russell ME, Ellis SG, Stone GW. Outcomes with the paclitaxel-eluting stent in patients with acute coronary syndromes. analysis from the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 1165-71.
61. Stone GW, Ellis EG, Cannon L, Mann JT, Grrenberg JD, Spriggs D, O'Shaughnessy CD, De Maio S, Hall P, Popma JJ, Koglin J, Russell ME: TAXUS V Investigators.. Comparison of a polymer-based paclitaxel-Eluting stent with a Bare metal stent in patients with complex coronary artery disease. *JAMA*. 2005:1215-1223.
62. Hofma SH, Ong AT, Aoki J, van Milghem CA, Rodriguez Granillo CA, Valgimigli M, Regar E, de Jaegere PP, McFadden EP, Sianos G, va der Giessen WJ, de Feyter PJ, van Domburg RT, Serruys PW. One year clinical follow-up of paclitaxel eluting stent for acute myocardial infarction compared to sirolimus-eluting stent. *Heart*. 2005; 91: 1176-80.

-
63. Grines CL, Marsalese DL, Brodie B, Griffin J, Donohue B, Costantini CR, Balestrini C, Stone G, Wharton T, Esente P, Spain M, Moses J, Nobuyoshi M, Ayres M, Jones D, Mason D, Sachs D, Grines CL, O'Neill W. Safety and cost-effectiveness of early discharge after primary angioplasty in low risk patients with acute myocardial infarction. PAMI-II Investigators: primary angioplasty in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:967-72.
64. Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A, Brodie BR, Madonna O, Eijgelshoven M, Lansky AJ, O'Neill WW, Morice MC. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med*. 1999; 341: 1949-56.
65. Stone GW, Graines CL, Cox DA. Angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction *N Engl J Med*. 2002; 346: 957-66.
66. Weissman N, Koglin J, Cox DA, Hermilter J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo M, Bergin P, Greenberg J, Kutcher M, Wong SC, Strickland W, Mooney M, Russel ME, Ellis SG, Stone GW. Polymer-based paclitaxel-eluting stents reduce in-stent neointimal tissue proliferation. A serial volumetric intravascular ultrasound analysis from TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 1202-5.

67. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Kim YH, Lee SW, Song JM, Han KH, Kang DH, Song JK, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Incidence, mechanism, predictors, and long-term prognosis of late stent malapposition after bare-metal stent implantation. *Circulation*. 2004; 109: 881-6.
68. Ako J, Morino Y, Honda Y, Hassan A, Sonoda S, Yock PG, Leon MB, Moses JW, Bonneau HN, Fitzgerald PJ. Late incomplete stent apposition after sirolimus-eluting stent implantation: a serial intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 1002-5.
69. Degertekin M, Serruys PW, Tanabe K, Lee CH, Sousa JE, Colombo A, Morice MC, Ligthart JM, de Feyter PJ. Long-term follow-up of incomplete stent apposition in patients who received sirolimus-eluting stent for de novo coronary lesions: an intravascular ultrasound analysis. *Circulation*. 2003; 108: 2747-50.
70. Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, Abizaid A, Sousa JE, Colombo A, Guagliumi G, Wijns W, Lindeboom WK, Ligthart J, de Feyter PJ, Morice MCS: 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.

71. Rogers PJ. Paclitaxel release from inert material-coated stents curtails coronary in-stent restenosis in pigs. *Circulation*. 2000; 102 (Supplement): II566-II567.