FLÁVIO ROBERTO AZEVEDO DE OLIVEIRA

**Avaliação da eficácia tardia após o implante de um stent
miniaturizado, farmacológico versus não-farmacológico, em artérias
coronárias de pequeno calibre**

Tese apresentada ao Instituto Dante
Pazzanese de Cardiologia, Entidade
Associada da Universidade de São
Paulo para a obtenção do título de
Doutor em Ciências.

Área de concentração: Medicina,
Tecnologia e Intervenção em
Cardiologia.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Alberto Piva
Mattos

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, Flávio Roberto Azevedo de

Avaliação da eficácia tardia após o implante de um stent miniaturizado, farmacológico versus não-farmacológico, em artérias coronárias de pequeno calibre / Flávio R. A. Oliveira.—São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo.

Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Luiz Alberto Piva Mattos

Descritores: 1. STENTS. 2 STENTS FARMACOLÓGICOS.3 ESTUDO COMPARATIVO. 4 ANGIOGRAFIA CORONÁRIA.

USP/IDPC/Biblioteca/019/12

Dedicatória

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais, João e Nísia,

Pela disciplina e dedicação com que educaram os filhos, formando os pilares de ética e moral que me acompanham, e por me ensinarem o significado do amor incondicional.

A minha querida esposa Sylvia, por me apoiar em todas as horas e pela felicidade do convívio que me orienta e me faz crescer com dignidade. A você, o meu amor.

A toda a família em nome de minha sobrinha Bruna, sempre presente nas minhas lembranças. Que o seu gosto pelo estudo contigie meus sobrinhos como um benção.

Aos pacientes deste estudo e de minha prática clínica diária.

Agradecimentos

AGRADECIMENTOS

Ao professor Luiz Alberto Piva Mattos, que me motivou e orientou neste jornada, com dedicação incomensurável. Ao me apoiar, você ajudou muita gente e esta iniciativa tem alavancado uma onda de fatos construtivos. Neste período de convívio pude apreciar o seu grande valor intelectual, capacidade de trabalho e responsabilidade. Minha admiração, respeito e eterna gratidão.

Ao Professor J. Eduardo M. R. Souza, líder maior na nossa especialidade, meu sincero agradecimento por sua obra, que valorizou e facilitou de forma ímpar nossa profissão, e da qual pude me beneficiar diretamente.

A Dra. Amanda Guerra de M. R. e Souza, diretora do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela forma elegante, dedicada e competente com que conduz este Instituto e o curso de Doutorado e pela forma delicada e atenciosa com que me recebeu.

Ao Dr. José Henrique Mota , fundador do nosso grupo de trabalho, que pela seu bondade e desprendimento, pavimentou o caminho para nosso crescimento.

Ao Dr. Alexandre Abizaid, pela forma solícita com que sempre me atendeu, e pela orientação e suporte essenciais na minha tese.

Ao Dr. Ribamar Costa, que me orientou em todas as etapas da análise dos resultados, de forma sempre solícita e competente.

Aos Drs. Ricardo Costa, Rodolfo Staico e Roberto Botelho que contribuíram ativamente para os bons resultados dos casos deste trabalho.

À Dra. Renata Viana, da pesquisa clínica, pela eficiência, organização e solicitude, que possibilitaram a fluência dos dados da melhor forma possível.

Ao corpo de Enfermagem do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela competente atuação nos procedimentos.

A Wagner Pinto, que, de maneira competente e prestativa, colaborou intensamente na coleta e análise dos dados.

Às bibliotecárias Anna Simene e Claudiana Gois, pela grande ajuda e paciência na elaboração da ficha catográfica, formatação da tese e revisão.

À Soane Mota, pelo apoio no trabalho estatístico.

Às secretárias da Comissão de Pós-Graduação do IDPC, Janeide Santos e Valquíria Cristina Dias, pelas orientações prestadas.

Ao meu grupo de trabalho na pessoa do amigo Flávio Mota, pelo convívio fraterno e impagável suporte. Sem esse apoio, esta tarefa teria sido impossível.

Aos hospitais IMIP, PROCAPE e Memorial São José, nas pessoas dos Drs. Antônio Figueira, José Breno, Euler Mesquita e José Aécio, pela compreensão e apoio na conciliação de tarefas.

Aos professores Siguemituzo Arie, José Armando Mangione, Edgar Victor, Carlos Peres da Costa e Dênia Fittipaldi, pela fundamental contribuição à minha formação, minha eterna gratidão.

A verdade sai do poço sem indagar quem se acha à borda

(Machado de Assis, 1865)

*A verdade jamais pode ser dita de tal modo que, sendo ela
entendida, nela não se acredite.*

(William Blake, 1790).

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

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. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação;2005.

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

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 A evolução da intervenção coronária percutânea e as limitações dos vasos de fino calibre	1
1.2 Os stents auto-expansíveis	12
1.2.1 Stents auto-expansíveis: vantagens potenciais	12
1.2.2 Stents auto-expansíveis: estudos em animais	12
1.2.3 Stents auto-expansíveis: estudos clínicos	16
1.3 Stents auto-expansíveis: estudos clínicos com o Sparrow® não-farmacológico	20
1.4 Sobre o dispositivo pesquisado	22
1.4.1 O dispositivo pesquisado: descrição	22
1.4.2 As vantagens e benefícios potenciais do stent Sparrow® eluidor de sirolimus sobre os stents expansíveis por balão	23
1.4.3 Riscos do uso de Stent Sparrow®	25
1.5 A Justificativa	27
1.6 A Hipótese	28
1.7 Objetivos	28
1.7.1 Objetivo primário	28
1.7.2 Objetivos secundários	28
2 CASUÍSTICA E MÉTODOS	30
2.1 Casuística	30
2.1.1 Critérios de Inclusão	31
2.2.2 Critérios de Exclusão	32
2.2 Métodos	33
2.2.1 O dispositivo pesquisado e a técnica do implante	33
2.2.2 Procedimentos do estudo	37
2.2.3 Procedimentos do estudo: angiografia coronária quantitativa (ACQ)	39
2.2.4 Procedimentos do estudo: ultrassonografia intracoronária (USIC)	42
2.3 Definições	46
2.4 Análise Estatística	48
3 RESULTADOS	50

3.1 Inclusão dos pacientes	50
3.2 Características clínicas	50
3.3 Características angiográficas	51
3.4 Características técnicas do procedimento	52
3.5 Resultados clínicos imediatos e até a alta hospitalar	53
3.6 Análise da angiografia coronária quantitativa (ACQ) imediatamente antes e imediatamente após a ACTP	54
3.7 Análise da angiografia coronária quantitativa intra-stent aos 08 meses	56
3.8 Angiografia coronária quantitativa: demonstração de variabilidades individuais ao longo do estudo	57
3.9 Angiografia coronária quantitativa: análise dos 05 mm proximais e distais ao stent	59
3.10 Análise da ultrassonografia intracoronária	60
3.11 Resultados clínicos no seguimento tardio	62
4 DISCUSSÃO	64
4.1 A relevância deste estudo	64
4.2 A contextualização dos resultados deste estudo	64
4.2.1 Avaliação intrastent e dos bordos pela angioplastia coronária quantitativa	65
4.2.2 A influência da espessura das hastes dos stents nos resultados da ACTP em vasos de fino calibre e a importância do polímero carreador	72
4.2.3 O aumento do volume do stent autoexpansível Sparrow [®] ao longo do tempo	75
4.3 As limitações deste estudo	76
4.4 Implicações clínicas	79
5 CONCLUSÕES	82
ANEXO	84
6 REFERÊNCIAS	85

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 - Incidências esperadas de reestenose coronária após o implante de stents não farmacológicos.	3
Tabela 2 - Especificações de sistema de dilatação Sparrow®	36
Tabela 3 - Especificações nominais dos stent farmacológicos Sparrow®	37
Tabela 4 – Principais características clínicas dos 24 pacientes tratados com os stents Sparrow® farmacológico e não farmacológico	51
Tabela 5 – Principais características angiográficas qualitativas dos 24 pacientes tratados com os stents Sparrow® farmacológico e não farmacológico	52
Tabela 6 – Características técnicas do procedimento nos 24 pacientes (P) deste estudo, de acordo com o tipo de stent Sparrow® implantado	53
Tabela 7 – Resultados de extensão de lesões e stents, e diâmetros dos stents, de acordo com o grupo de inclusão neste estudo	64
Tabela 8 – Variáveis da angiografia coronária quantitativa intrastent: imediatamente antes e imediatamente após o procedimento	56
Tabela 9 – Variáveis da angiografia coronária quantitativa intrastent aos 08 meses	57
Tabela 10 – Angiografia coronária quantitativa nos 05 mm proximais e distais ao stent imediatamente após o implante e aos 08 meses	59
Tabela 11 – Resultados da ultrassonografia intracoronária nos pacientes deste estudo imediatamente após o implante do stent e aos 08 meses: volumes	61
Tabela 12 – Resultados do acompanhamento clínico até 12 meses de evolução nos 24 pacientes deste estudo, de acordo o tipo de stent implantado	63
Tabela 13 - Variáveis clínicas e angiográficas entre os diferentes estudos que avaliaram próteses com sirolimus em pacientes com vasos pequenos	67
Tabela 14 – Perda luminal tardia intrastent: resultados de plataformas farmacológicas e não farmacológicas	68

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1– Impacto da HNI nas dimensões da luz vascular após stent em vaso pequeno e em vaso grande 4
- Figura 2 – Comprovação do baixo perfil do sistema de implantação de stent Sparrow® 34
- Figura 3 - (A) Demonstração esquemática do Sistema Sparrow® com conjunto fio-guia-stent com perfil de 0,014” e o balão correndo sobre este conjunto. (B) Demonstração da flexibilidade do sistema. (C) Comparação do perfil do sistema Sparrow® de liberação com um sistema convencional onde o stent é montado sobre o balão. 34
- Figura 4 - (A) Esquema demonstrando todos os componentes do Sistema Sparrow®. (B) O Stent Sparrow® em sua forma natural (expandido). 35
- Figura 5 - Representação gráfica de um stent implantado em um vaso com uma lesão obstrutiva. A análise volumétrica faz-se milímetro a milímetro de sua extensão. 45
- Figura 6 - Demonstração da variação individual do porcentual de estenose pré e pós-procedimento e aos oito meses de evolução nos dois grupos de tratamento (stent Sparrow® farmacológico vs stent Sparrow® não farmacológico), evidenciando a maior dispersão e perda de resultado no grupo com stent não farmacológico no seguimento tardio 58
- Figura 7 - Demonstração da variação individual do DLM (diâmetro luminal mínimo) pré e pós-procedimento e aos oito meses de evolução nos dois grupos de tratamento (stent Sparrow® farmacológico vs stent Sparrow® não farmacológico), evidenciando menor dispersão e perda de resultado no grupo com a versão farmacológica no seguimento tardio. 58
- Figura 8 – Imagens de angiografia nos três momentos de análise:

(A) Imediatamente antes da ACTP; (B) Imediatamente após a ACTP e (C) após os oito meses.

60

Figura 9 – (A) USIC imediatamente após o procedimento; (B) USIC aos oito meses. Nos 02 momentos são analisados, com o programa EchoPlaque, a cada milímetro, áreas da luz, do stent e do vaso. Na parte inferior de (A) e (B), demonstração gráfica das medidas de área ao longo do stent. Em vermelho: área do vaso; em amarelo: área do *lumen*; em verde: área do stent. Nota-se que em (A), avaliação inicial, as áreas de lumen e stent são iguais; em (B), avaliação tardia, houve um incremento na área do stent em relação a (A), decorrente a expansão do stent, e as áreas de *lumen* e stent já são diferentes em decorrência da formação de neoíntima

60

LISTA DE ABREVIATURAS

ACQ	angiografia coronária quantitativa
ACTP:	angioplastia coronária transluminal percutânea
AL	área luminal
ALM	área luminal mínima.
ARC	<i>Academic Research Consortium</i>
AST	área de secção transversa.
CPK	creatinoquinase.
DLM:	diâmetro luminal mínimo.
DR	diâmetro de referência
DRV	diâmetro de referência do vaso
ECAM	eventos cardíacos adversos maiores
ECG	eletrocardiograma
HNI	hiperplasia neointimal
IC	intervalo de confiança
OR	razão de Odds
PE	porcentual de estenose
PLT	perda luminal tardia
RLA	revascularização da lesão-alvo
RVA	revascularização do vaso-alvo
SAE	stent autoexpansível
SEB	stent expansível por balão
SF	stent farmacológico
SFB	stent farmacológico eluidor de biolimus
SFE	stent farmacológico eluidor de everolimus
SFP	stent farmacológico eluidor de paclitaxel
SFS	stent farmacológico eluidor de sirolimus
SFZ	stent farmacológico eluidor de zotarolimus
SNF	stent não farmacológico
USIC	ultrassonografia intracoronária
VL	volume do lúmen
VOS%:	volume de obstrução do stent em porcentual
vs	<i>versus</i>
VS	volume do stent
VV	volume do vaso

RESUMO

OLIVERA, FRA. **Avaliação da eficácia tardia após o implante de um stent miniaturizado, farmacológico versus não farmacológico, em artérias coronárias de pequeno calibre.** Tese (Doutorado) – São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo; 2012. 110p.

Os vasos de fino calibre apresentam maior risco para reestenose e revascularização da lesão alvo. Limitações relacionadas com a navegabilidade dos sistemas de dilatação por balão e menor capacidade de acomodação da neointima podem contribuir para isto. O stent autoexpansível de nitinol Sparrow[®] dedicado a vaso de calibre $\leq 2,75$ mm, resultou num conjunto com perfil de um fio-guia 0,014". Testado na forma de stent de metal puro no estudo CARE I, revelou-se seguro e eficaz em vasos de fino calibre. Este estudo avaliou, de forma pioneira, o desempenho de um stent autoexpansível farmacológico neste cenário. O objetivo primário foi comparar a perda luminal tardia no vaso-alvo pela angiografia coronária quantitativa ao final de oito meses, entre os stents Sparrow[®] farmacológico e não farmacológico, em coronárias com diâmetro de referência $\leq 2,75$ mm. CASUÍSTICA E MÉTODOS: Os pacientes foram randomizados de forma prospectiva em dois grupos para procedimento de angioplastia: um grupo com o emprego o stent Sparrow[®] farmacológico (sirolimus), e ou outro grupo com o stent Sparrow[®] na versão não farmacológica. Análise pela angiografia coronária quantitativa foi realizada imediatamente antes e após o procedimento e aos oito meses, com seguimento clínico de 24 meses. Foi utilizado o programa IBM SPSS Statistics[®] para análise estatística e foi considerado nível de significância de 5% e poder de 80% para o cálculo do tamanho da amostra. RESULTADOS: 24 pacientes foram randomizados, 12 no grupo com stent farmacológico Sparrow[®] e 12 no grupo com a versão não farmacológica. Na avaliação angiográfica aos oito meses verificou-se significativa redução de perda luminal tardia no grupo com o stent farmacológico Sparrow[®] em comparação com grupo com a versão não farmacológica ($0,25 \pm 0,16$ mm *versus* $0,97 \pm 0,76$ mm, $p = 0,008$, IC 95% de -1,19 ; -0,22). No seguimento clínico de 12 meses, não foram observados eventos cardíacos adversos maiores (morte, infarto ou necessidade de revascularização do vaso alvo) no grupo com stent farmacológico. Não ocorreu trombose intrastent. CONCLUSÃO: Em pacientes submetidos à angioplastia transluminal percutânea em artérias coronárias com diâmetro de referência $\leq 2,75$ mm, o emprego do stent farmacológico autoexpansível Sparrow[®], em comparação com a versão não farmacológica do mesmo stent, resultou em significativa redução de perda luminal tardia, sem ocorrência de eventos clínicos que deponham contra a segurança do dispositivo pesquisado.

Descritores: Stents, Stents farmacológicos, Estudo comparativo, Angiografia coronária.

Summary

SUMMARY

OLIVEIRA, FRA. **Evaluating the effectiveness late after implantation of a miniaturized drug eluting stent versus a bare metal stent with the same platform in percutaneous coronary angioplasty of small vessels.** São Paulo, 2012. [Thesis] – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo. 2012. 110p.

Small vessels represent a group with high risk for restenosis and target lesion revascularization. Limitations associated with navigability of balloon dilation systems and less accommodating of the neointima may contribute to this. The self-expanding Sparrow[®] stent system dedicated to the vessel size <2.75 mm resulted in a profile similar to a 0.014" guide wire angioplasty. Tested as bare metal stent in the CARE trial I, the Sparrow[®] stent system has proved to be safe and effective in small vessels. This study evaluated, for the first time, the performance of a self-expanding drug eluting stent in this scenario. The primary objective was to compare the in-stent late lumen loss by quantitative coronary angiography at the end of eight months between the Sparrow[®] drug-eluting stent and Sparrow[®] bare metal stent in coronary arteries with reference diameter ≤ 2.75 mm. MATERIALS AND METHODS: Patients were prospectively randomized (1:1) Analysis by quantitative coronary angiography was performed immediately before and after the procedure and at eight months with clinical follow-up to 12 months. We used the IBM[®] SPSS for statistical analysis and was considered a significance level of 5% and 80% power for the calculation of sample size. RESULTS: 24 patients were randomized, 12 in each group. At Eight months follow-up there was significant reduction in late lumen loss in the Sparrow[®] drug-eluting stent group compared to the Sparrow[®] bare metal stent group (0.25 ± 0.16 mm vs. 0.97 ± 0.76 mm, $p = 0.008$, 95% CI -1.19 to -0.22). Up to 12 months of clinical follow-up there no cases of death, myocardial infarction and target vessel revascularization Of note, there was no stent thrombosis. CONCLUSION: In patients undergoing percutaneous transluminal angioplasty in coronary arteries with reference diameter ≤ 2.75 mm, the use of Sparrow[®] drug-eluting stent, compared to the Sparrow[®] bare metal stent, resulted in significant less late loss without occurrence of clinical events that weigh against the security of device.

Descritors: Stents, Drug-eluting stents, Comparative study, Coronary angiography

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 A evolução da intervenção coronária percutânea e as limitações dos vasos de fino calibre

Concebida e iniciada por Gruntzig em 1977^{1,2}, a Angioplastia Coronária Transluminal Percutânea (ACTP) tem apresentado contínuo aprimoramento técnico, com crescente utilização e significativa melhora de resultados³⁻⁷.

No curso desse aprimoramento da ACTP, o emprego de stent expansível por balão (iniciado em dezembro de 1987, em São Paulo, SP, por Souza e sua equipe, com a colaboração dos idealizadores Júlio Palmaz e Richard Schatz) passou a ser a principal forma de revascularização miocárdica percutânea, tendo se mostrado seguro e efetivo em vários estudos clínicos⁸⁻¹¹, com resultados clínicos angiográficos e ultrassonográficos mais previsíveis e superiores aos obtidos com o emprego exclusivo do balão. Em uma metanálise envolvendo 29 estudos e 9.918 pacientes¹¹, evidenciou-se que o uso rotineiro do stent nos procedimentos de ACTP, em comparação com o emprego isolado do balão, determinou significativa redução nas taxas de reestenose (Razão de Odds (OR) 0,52, Intervalo de Confiança (IC) 95% 0,37; 0,69) e na necessidade de nova ACTP (OR 0,59, IC 95% 0,50;

0,68), não sendo observadas diferenças significativas quanto à

mortalidade, infarto do miocárdio e necessidade de Cirurgia de Revascularização Miocárdica (CRVM).

A despeito dos melhores resultados tardios com o emprego do stent frente ao balão, a reestenose continuou a prejudicar os resultados da ACTP. Definida de forma binária como a ocorrência de perda luminal tardia (geralmente aos seis meses) superior a 50%, no segmento alvo da ACTP, a reestenose também pode ser avaliada como variável quantitativa, em função de aferições de Hiperplasia Neointimal (HNI) derivadas de medidas da Angiografia Coronária Quantitativa (ACQ) e da Ultrassonografia Intracoronária (USIC), que permitem o cálculo da Perda Luminal Tardia (PLT).

Com base nesse conceito e nessas formas de avaliação, estudos de ACTP com emprego de stent, mostraram que, apesar da melhora em relação ao balão, a incidência da reestenose aos seis meses estava, de forma geral, ao redor de 15% a 30%¹²⁻¹⁶, podendo este intervalo ser ainda mais amplo na dependência de características clínicas e angiográficas, com efeito de interação, podendo variar de menos de 10% até quase 50%, conforme demonstrado na tabela 1.

Tabela 1 – Incidências esperadas de reestenose coronária após o implante de stents não farmacológicos. Adaptado de Ho et al¹⁷

Extensão da lesão Diâmetro do vaso		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.

Estudos histopatológicos e *in vivo*, por meio de USIC, identificaram três mecanismos básicos relacionados a recorrências da obstrução no processo de cicatrização após a ACTP: retração elástica aguda, remodelamento negativo crônico do vaso e HNI. O emprego do stent praticamente eliminou os dois primeiros mecanismos (retração elástica aguda e remodelamento negativo crônico), sendo a HNI, resposta biológica do vaso ao trauma, o mecanismo remanescente e determinante da reestenose neste cenário¹⁸⁻²⁰.

Estudos com ACQ e USIC identificaram no seguimento tardio (06 meses em média) de pacientes submetidos à ACTP, HNI determinando PLT média de 0,8 mm¹²⁻¹⁶. Nesse contexto e mais

especificamente, Hoffmann *et al*, em 1998, em estudo seriado com USIC, observaram que a resposta de HNI tinha magnitude constante, independente do diâmetro do vaso²¹. Este raciocínio está bem demonstrado no esquema da figura 1²².

Figura 1– Impacto da HNI nas dimensões da luz vascular após stent em vaso pequeno e em vaso grande. A mesma quantidade de HNI (0,9mm) é melhor acomodada no vaso grande, preservando o lumen, ao contrário do vaso pequeno, que apresenta maior percentual de obstrução do lumen. DR = diâmetro de referência.

Esse achado auxiliou o entendimento da ocorrência da reestenose em um percentual mais elevado em vasos de fino calibre, visto que a capacidade de acomodação do tecido neoformado tende a ser menor, quanto menor for o diâmetro da luz original do vaso, bem como, raciocínio inverso, o percentual de comprometimento do lumen do vaso tende a ser maior quanto menor o seu diâmetro original.

Agostini *et al*²³ em meta-análise de 13 estudos randomizados comparando os resultados de ACTP com balão *versus* stent em pacientes com vasos de fino calibre (menor que 03 mm) e envolvendo

4 383 pacientes randomizados para ACTP com balão ou stent, mostraram o impacto do uso do stent frente ao balão neste grupo específico de pacientes. A média de idade nos pacientes destes estudos foi de 62,1 anos, com 77,2% de homens e 28,9% de diabéticos. O Diâmetro de Referência do Vaso (DRV) foi de $2,33 \pm 0,29$ mm no grupo stent e $2,31 \pm 0,29$ mm no grupo balão.

A extensão média da lesão foi de $10,1 \pm 5,2$ mm, ocorrendo uma taxa de cruzamento de 22% do grupo balão para o grupo stent.

Os resultados imediatos de porcentual de estenose e diâmetro luminal mínimo foram significativamente melhores nos pacientes que receberam stent. Não houve diferença significativa entre os grupos no tocante a mortalidade (1,3% com stent *versus* 1,7% com balão, OR 0,80; IC 95% 0,48-1,36) e infarto do miocárdio (3,1% *versus* 4,2%, OR 0,90, IC 95% 0,58-1,11), mas no tocante à Revascularização da Lesão Alvo (RLA) foi observada redução significativa no grupo com stent (15,5% *versus* 18,8%, OR 0,76, IC 95% 0,61-0,95). Porém, analisando-se apenas os estudos onde o resultado imediato com o balão resultou em porcentual de estenose menor que 20%, a diferença nas taxas de RLA não foi significativa. Angiografia de controle foi realizada em 81,9% dos pacientes e reestenose angiográfica foi observada em 27,8% dos pacientes no grupo stent e em 35,8% no grupo balão. Mais uma vez, em estudos com resultados imediatos ótimos com o balão, as taxas de reestenose angiográfica não foram diferentes entre os grupos.

Portanto, o emprego do stent na ACTP de pacientes com vasos de fino calibre parece seguro e tem potencial para reduzir de forma significativa a reestenose angiográfica e as taxas de RLA, mas, mesmo com alguma melhora, estas taxas permanecem elevadas.

Como resposta a essas dificuldades, surgiram, na última década, os stents farmacológicos (stents eluidores de fármaco antiproliferativo), que representaram o maior avanço no combate à reestenose e à necessidade de RLA²⁴⁻²⁹. Destacaram-se os stents que utilizaram sirolimus e, posteriormente, seus análogos, que, como agentes antiproliferativos, mostraram-se mais eficazes em reduzir a hiperplasia intimal do que o paclitaxel³⁰⁻³⁴.

A meta-análise recente de Kirtane *et al.*³⁵, envolvendo 9.470 pacientes em 22 estudos clínicos randomizados e 182.901 pacientes em 34 estudos observacionais, confirmou redução de Revascularização do Vaso Alvo (RVA) em torno de 50%, mostrando que no cenário da terapia antiplaquetária dupla por mais de seis meses, os stents farmacológicos são eficazes e seguros. No entanto, os pacientes com anatomia mais complexa, apesar do nítido benefício dos stents farmacológicos, ainda apresentam evolução menos favorável que os pacientes com anatomia menos complexa. Isso ficou demonstrado em uma análise de subgrupo do estudo SIRIUS³⁶, na qual, apesar da confirmação da superioridade do Stent Farmacológico (SF) sobre o convencional, 64% das reestenoses após a utilização de

SF ocorreram nos vasos pequenos, sendo esta mais frequente na borda proximal da endoprótese.

Com relação ao paclitaxel, não se encontra estudo dedicado comparando o desempenho de SF com esta droga com Stent Não Farmacológico (SNF). No entanto, resultados de subestudos em vasos pequenos são descritos. No estudo TAXUS IV³⁷, em análise de subgrupo, 176 pacientes com do DRV de 2,5mm ou menos foram randomizados para Stent Farmacológico eluidor de Paclitaxel (SFP) e SNF com plataforma igual. As Incidências de reestenose angiográfica e RVA em 12 meses no grupo com SFP foi significativamente menor do que as taxas com estes parâmetros observadas com o SNF (10,2% e 5,6% *versus* 38,5% e 20,6%; p 0,001).

No estudo TAXUS V³⁸, pacientes com anatomia mais complexa foram investigados, no grupo de pacientes que recebeu stent com 2,25mm de diâmetro, observou-se, no seguimento de 09 meses, taxas de reestenose angiográfica e RVA significativamente menores no grupo com SFP (31% e 10,4% *versus* 49,4% e 21,5%; p = 0,01 e p = 0,03, respectivamente), sem diferença significativa quanto a Eventos Cardíacos Adversos Maiores (ECAM). No estudo TAXUS VI³⁹, no subgrupo de pacientes com DRV menor que 2,5 mm, o grupo com SFP, em comparação com SNF de mesma plataforma, apresentou PLT intrastent consideravelmente ($0,23 \pm 0,45\text{mm}$ *versus* $0,95 \pm 0,52\text{ mm}$; p < 0,0001), bem como menores taxas de reestenose angiográfica e RVA (7,3% e 5,0% *versus* 40,4% e 29,7%, respectivamente; p < 0,001).

Por sua vez, o Stent Farmacológico eluidor de Sirolimus (SFS) foi testado no estudo piloto SIRIUS⁴⁰ e no subgrupo envolvendo vasos pequenos (< 2,75mm) determinou significativa redução na taxa de RVA em comparação com o SNF de plataforma igual (6,6% *versus* 22,3%; $p < 0,0001$). No subestudo angiográfico⁴¹, da mesma forma, determinou significativa redução no percentual de reestenose (17,6% *versus* 42,7%; $p < 0,001$).

No estudo SES-SMART⁴², dedicado a vasos de fino calibre que incluiu pacientes com vasos realmente pequenos (DRV = 2,2mm), a utilização de SES em comparação com o SNF determinou redução significativa nas taxas de RLA e ECAM (7,0% e 9,3% *versus* 21,1% e 31,3%; $p = 0,002$ e $p < 0,001$, respectivamente). Aqui, mais uma vez a ocorrência de reestenose angiográfica também apontou no mesmo sentido (9,8% *versus* 53,1 %; $p < 0,001$).

Ainda com relação ao SFS, destaca-se o estudo de Devito *et al*⁴³, avaliando o impacto do stent farmacológico em vasos de fino calibre. Nesse estudo foram comparadas duas séries consecutivas de pacientes, sendo a primeira série (50 pacientes) tratada com o SFS (Cypher[®]) e a segunda série (30 pacientes) tratada com um modelo de SNF de haste fina, dedicado ao tratamento de vasos de fino calibre (Muti-Link Pixel[®]), evidenciando que o uso do stent Cypher[®], no seguimento tardio, em comparação ao stent Multi-Link Pixel[®], foi mais eficaz em reduzir a PLT intrastent ($0,25 \pm 0,03$ *versus* $1,11 \pm 0,13$).

O zotarolimus foi testado no programa ENDEAVOR⁴⁴, e numa análise de subgrupo com pacientes com DRV < 2,5 mm, observou-se que o grupo com SF eluidor de Zotarolimus (SFZ) em comparação com a plataforma não farmacológica, apresentou, aos 08 meses, menores taxas de reestenose (18,2% *versus* 38,6%; OR 0,47, IC 95% 0,28–0,79) e RVA (7,2% *versus* 16,6%).

Comparando SES com SEP, em análise de subgrupo do estudo SIRTAX⁴⁵, que incluiu pacientes com DRV $\leq$ 2,75 mm, observou-se que o SES reduziu em 55% a ocorrência de ECAM (10,4% *versus* 21,4%; p = 0,004), principalmente às custa de uma redução de 69% de RLA (6,0% *versus* 17,7%; p = 0,001), sem diferença significativa quanto a desfechos de morte e infarto.

Ainda, dois estudos não randomizados compararam o desempenho dos SES e SEP em pacientes com vaso de fino calibre. Park *et al*⁴⁶, em análise retrospectiva com 197 pacientes com DRV de aproximadamente 2,45 mm, relataram menores taxas de reestenose angiográfica e RLA com o uso de SES (6,7% e 3,3% *versus* 27,7% e 14,4%; p < 0,01). Por sua vez, no registro RESEARCH e T-SEARCH^{47,48}, não randomizado, em pacientes com DRV de 2,25 mm, observou-se, aos 12 meses, incidência de RLA e ECAM numericamente maior no grupo com SEP, mas sem atingir significância estatística (11,1% e 18,9% *versus* 6,5% e 9,3%; p = 0,31 e p = 0,06, respectivamente).

Na comparação entre stents farmacológicos, o SF eluidor de everolimus (SFE) também foi testado. No estudo de Stone *et al*⁴⁹, em um coorte de 1.352 pacientes com $DRV \leq 2,75$ mm, houve um ocorrência significativamente menor de falência do vaso alvo com o uso de SFE em comparação com SFP (3,9% *versus* 6,9%; OR 0,57, IC 95% 0,35–0,91).

Do estudo LEADERS⁵⁰, que comparou o SF eluidor de biolimus (SFB) com polímero biodegradável contra o SFS com polímero durável, derivou um subestudo que comparou os resultados entre pacientes com $DRV \leq 2,75$ mm (50% dos pacientes do estudo) e com $DRV > 2,75$ mm. Não houve diferença significativa entre os tipos de stent com relação à RLA (9,6% vs 7,4%; $p = 0,26$) e ECAM (12,1% vs 11,8%; $p = 0,89$). No entanto, as taxas de RVA (9,6% vs 2,6%) e ECAM (12,7% vs 7,1%) foram significativamente maiores nos pacientes com $DRV \leq 2,75$ mm quando comparados com o grupo com $DRV > 2,75$ mm, o que ratifica os resultados da meta-análise de Kirtane³⁵.

No registro DESIRE⁵¹, com acompanhamento a longo prazo, fica evidente o impacto positivo do emprego do SF na ACTP em vasos de fino calibre. O registro representa a experiência de um único centro (Hospital do Coração, SP), envolvendo 1.380 pacientes, com 1.683 lesões em vasos de fino calibre ($< 2,5$ mm de diâmetro) e 1 818 SF implantados (CypherTM em 89% dos casos), e seguimento clínico de até 07 anos (mediana de 2,8 anos). Com seguimento de 98% dos pacientes, observou-se taxa de ECAM de 12,8%, com 4,5% de óbito

cardíaco, 4,2% de infarto agudo do miocárdio, 4,5% de RLA e 1,5% de trombose do stent. Esses resultados, apontando sempre na mesma direção, comprovam a segurança e eficácia a longo prazo da utilização dos stents farmacológicos neste cenário.

Fica evidente, portanto, que os stents farmacológicos produziram resultados significativamente superiores no cotejamento com seus congêneres não farmacológicos, proporcionando uma maior durabilidade dos ganhos dos procedimentos-índices, resultando em um número expressivamente menor de recorrências tardias, relacionadas à evidência de reestenose.

Contudo, persiste o desafio da apresentação múltipla e diversa da doença arterial coronária, tanto clínica quanto angiográfica, norteando as fronteiras da prática clínica vigente.

Além disso, e apesar desses benefícios já robustos, por vezes o acesso e a ultrapassagem da lesão-alvo em vasos de calibre reduzido, especialmente se localizadas em segmentos epicárdicos distais e associadas à tortuosidade e à calcificação, adicionam sobrecarga negativa à previsibilidade de sucesso do procedimento.

A construção de Stents Autoexpansíveis (SAE), montados sobre o fio-guia e dispensando o balão, promove uma redução expressiva do diâmetro do dispositivo, com evidência de maior flexibilidade e conformação à anatomia adversa a ser sobrepujada, vislumbrada em territórios irrigados por vasos de calibre reduzido.

1.2 Os stents auto-expansíveis

1.2.1 Stents auto-expansíveis: vantagens potenciais

Os Stents Expansíveis por Balão (SEB), por mais flexíveis e miniaturizados que se tenham tornado, ainda hoje têm no perfil um fator limitante em algumas situações de difícil navegabilidade. Na prática clínica diária, os vasos de pequeno diâmetro representam um exemplo claro e frequente de situação na qual este tipo de dificuldade se apresenta.

Por dispensarem o uso do balão, os stents SAE, confeccionados com materiais com a propriedade termoelástica de autoexpansão e montados diretamente no fio-guia, possibilitaram o desenvolvimento de um conjunto com perfil extremamente baixo, bem menor que o dos SEB.

Ainda e potencialmente, os SAE apresentam a vantagem de uma boa conformabilidade ao vaso, ou seja, têm a capacidade de amoldar-se à forma do vaso em toda a sua extensão, mantendo uma adequada relação de diâmetro entre a artéria e o stent, o que pode ser de grande utilidade em situações de lesões longas, em que o vaso sofre afilamento (diâmetro de referência proximal maior que o diâmetro de referência distal), ajudando a manter a desejada relação stent:artéria de 1:1 no segmento tratado.

1.2.2 Stents auto-expansíveis: estudos em animais

Estudos pré-clínicos mostraram que os SAE têm maior potencial de adequar-se ao tamanho do vaso, produzindo menor lesão na parede e, por consequência, menor HNI^{52,53}.

Em estudo pré-clínico, tendo como modelo porco, Carter *et al*⁵⁴ compararam a resposta vascular, pela USIC e a histologia entre um grupo com SAE de nitinol (11 stents) e outro grupo com SEB (11 stents). O SAE foi liberado usando a propriedade térmica do metal, sem utilização de balão. O SEB foi liberado com balão não complacente, com pressão média de 12 atm. Em avaliação pela USIC, observou-se que no grupo com SAE de nitinol, a Área de secção transversa do Vaso (AV) aumentou de $8,13 \pm 1,09 \text{ mm}^2$, no dia do implante, para $9,10 \pm 0,99 \text{ mm}^2$, após 28 dias ($p = 0,038$), enquanto no grupo com SEB a AV não se modificou ($7,84 \pm 1,39 \text{ mm}^2$ vs $7,10 \pm 1,07 \text{ mm}^2$, $p = 0,25$). Na histologia, 03 dias após o implante, observou-se, ainda, que havia mais célula inflamatória adjacente à malha do stent no grupo com stent expansível com balão do que no grupo com o SAE. Após 28 dias, o escore de lesão vascular foi semelhante entre os grupos. Por outro lado, também após 28 dias, a área média de neoíntima ($0,97 \pm 0,46 \text{ mm}^2$ vs $1,96 \pm 0,34 \text{ mm}^2$, $p = 0,002$) e o percentual de estenose ($15 \pm 7\%$ vs $33 \pm 7\%$, $p =$

0,003) foram significativamente menores no grupo com SAE. Com base nestes achados, os autores concluíram que o SAE de nitinol exercia um efeito mais favorável no remodelamento vascular que o SEB, com menor formação de neoíntima e que a expansão progressiva do stent SAE não parecia estimular a formação de neoíntima, o que poderia representar uma vantagem mecânica para diminuir o impacto da reestenose intrastent.

Taylor AJ *et al*⁵⁵, também em modelo animal (porco), avaliaram 04 tipos de stent, sendo 03 expansíveis por balão (Palmaz-Schatz[®] t, n = 13; BX[®], n = 12; e Multilink[®], n = 14) e 01 autoexpansível (Radius[®], n = 13), comparando lesão arterial, proliferação celular, formação de neoíntima e dimensões arteriais. O diâmetro dos stents foi de 03 mm. Os resultados quanto a escore de lesão, índice de proliferação celular (neoíntima e média) e área de adventícia foram semelhantes entre os 04 tipos de stent. Diferente do encontrado no estudo de Carter *et al*⁵⁴ (parágrafo anterior), o emprego de stent de nitinol (autoexpansível) resultou em um aumento de duas vezes na área e espessura de neoíntima aos 28 dias (p = 0,002). Apesar disso, a área luminal final foi semelhante entre os 04 tipos de stent, porque houve uma expansão adicional do SAE entre sete e 14 dias após o implante (20% maior que a área luminal final dos SEB, p = 0,03), o que permitiu melhor e adequada acomodação do maior volume de neoíntima neste grupo de stent e possibilitou resultados semelhantes quando a área luminal final.

Na composição desta neoíntima, observou-se que a densidade celular no grupo com SAE foi menor que nos outros grupos ($p = 0,012$), sugerindo que a expansão da matriz extracelular é a principal responsável pela maior formação de neoíntima do grupo com SAE.

Estudos pré-clínicos mostraram, portanto, que os SAE têm maior potencial de adequação ao tamanho do vaso, produzindo menor lesão na parede e, por consequência, HNI menos intensa.

Uma versão farmacológica de SAE também foi testada em modelo animal (porco). Cilingiroglu M *et al*⁶⁶, com o propósito de avaliar no longo prazo o efeito do stent DEVAX AXXESS[®], eluidor de biolimus A9, realizaram estudo comparando esse modelo, com modelos equivalentes de stent, sendo um grupo sem droga e sem polímero e outro grupo só com polímero. Numa avaliação de 28 dias, verificou-se significativa inibição de formação de neointima no grupo com SF, efeito este que não se sustentou nos avaliações subsequentes, ou seja, aos 90 e 180 dias a área média de neoíntima não mostrou diferença significativa entre o grupo com SF eluidor de biolimus e os grupos controle.

1.2.3 Stents auto-expansíveis: estudos clínicos

No estudo clínico SCORES⁵⁷, foram incluídos 1.096 pacientes de forma randomizada, para comparar a eficácia de um stent SAE com um SEB. No tocante a mortalidade, infarto do miocárdio e necessidade de nova resvascularização (ECAM) não foram observadas diferenças entre os grupos em seguimento de 09 meses (19,3% vs 20,1%, SAE vs SEB, respectivamente). Houve uma tendência de trauma de bordo com o SAE. No grupo com seguimento angiográfico (n = 250) não se observou diferenças quanto às taxas de reestenose binária (24,2% vs 18,6%, p = 30) e PLT (0,98 mm vs 0,95 mm, p = 0,60). Em 62 pacientes com USIC no seguimento, observou-se uma tendência de menor trauma de bordo (6% vs 23%, p = 0,06). Observou-se, ainda, na análise da USIC aos 06 meses, que o DLM do stent aumentou em 33% no grupo SAE e que o mesmo parâmetro não se modificou no grupo com SEB. Houve um maior grau de proliferação neointimal no grupo com SAE ($3,1 \pm 2,0 \text{ mm}^2$ vs $1,7 \pm 1,7 \text{ mm}^2$), o que, compensado pela expansão do stent anteriormente descrita, explica a igualdade nos resultados clínicos e angiográficos tardios.

O estudo randomizado ASSURE⁵⁸, avaliou o SAE Radius[®] (n= 32) em comparação com o SEB Palmaz-Schatz[®] (n = 30), com USIC imediatamente após o implante e aos 06 meses. Observando que o

stent Radius[®] apresentou um aumento de volume de 23,6% aos 06 meses e o grupo com Palmaz-Schatz[®] não apresentou modificação neste parâmetro. Houve maior área de neoíntima no grupo com SAE ($3,0 \pm 1,7 \text{ mm}^2$ vs $1,9 \pm 1,2 \text{ mm}^2$, $p = 0,02$). Aqui, como no estudo anterior⁵⁷, a PLT não foi diferente entre os grupos. Análise das margens dos stents evidenciou PLT significativamente menor com grupo com SAE ($0,1 \pm 2,1 \text{ mm}^2$ vs $1,9 \pm 2,4 \text{ mm}^2$, $p = 0,02$).

Yu ZX *et al*⁵⁹ publicaram estudo comparando o SAE Radius[®] ($n = 34$) com o SEB Multi-Link[®] ($n = 32$), de hastes mais finas que o stent de comparação no estudo anterior (Palmaz-Schatz[®]). Em seguimento de 06 meses, observaram taxas semelhantes de DLM e porcentual de estenose. A Área do Stent (AS) no grupo com SAE aumentou de forma significativa na avaliação tardia ($8,37 \pm 1,83 \text{ mm}^2$ para $10,16 \pm 2,59 \text{ mm}^2$, $p = 0,03$), o contrário ocorrendo com o SEB Multilink[®] ($9,0 \pm 2,05 \text{ mm}^2$ para $8,27 \pm 2,15 \text{ mm}^2$). A área luminal tardia foi ligeiramente maior no grupo com SAE Radius[®], com diferença não significativa ($6,82 \pm 3,06 \text{ mm}^2$ vs $5,84 \pm 1,85 \text{ mm}^2$, $p = 0,29$).

Em estudo clínico com 254 pacientes randomizados para SAE ($n=143$) e SEB ($n=136$), Tanaka S *et al*⁶⁰ observaram que a incidência de complicações relacionadas ao procedimento, tais como oclusão de ramo lateral e dissecação dos bordos, foram significativamente menos frequentes no grupo tratado com SAE do que no grupo tratado com SEB (17% *versus* 35%, $p < 0,01$). Embora o ganho agudo tenha sido significativamente menor no grupo com stent autoexpansíveis ($2,21 \pm$

0,65 mm *versus* $2,42 \pm 0,62$, $p < 0,01$), provavelmente devido à expansão gradual do stent no seguimento tardio, o DLM entre os grupos não foi diferente (SAE $2,14 \pm 0,92$ mm *versus* SEB $2,22 \pm 0,93$ p NS) e a reestenose angiográfica também foi semelhante (18,1% *versus* 20,5%, p NS), demonstrando, dessa forma, segurança e efetividade.

No universo dos stents farmacológicos, um modelo de SAE eluidor de biolimus A9, o stent Axxess[®], foi testado clinicamente com resultados satisfatórios nos estudos Axxess plus⁶¹, DIVERGE⁶² e AXXENT⁶³.

O estudo AXCESS PLUS⁶¹, multicêntrico, prospectivo, não randomizado e de um só grupo, testou o SAE Axxess eluidor de biolimus A9 com polímero bioabsorvível e dedicado ao tratamento de bifurcação. Análise aos 06 meses com USIC foi realizada em 49 pacientes. Observou-se que o percentual de volume de obstrução pela neoíntima foi de $2,3\% \pm 2,2\%$, com ALM de $7,9 \pm 2,6$ mm². A ALM foi de $5,2 \pm 1,7$ mm² no óstio do vaso principal e de $4,0 \pm 1,5$ mm² no óstio do ramo secundário. Quanto maior o ângulo de bifurcação, menor foi a área de stent na origem do ramo secundário, sem prejuízo na área da origem do vaso principal. Ficou evidenciada, portanto, a capacidade de supressão de formação de neoíntima. O seguimento clínico tardio (05 anos) de 117 pacientes deste estudo mostrou 19,7% de ECAM (composto de morte cardíaca, infarto do miocárdio, cirurgia de revascularização miocárdica de emergência e RLA por determinação

clínica), sendo 3,5% de morte cardíaca, 9,4% de infarto do miocárdio e 12,8% de RLA determinada clinicamente. Pelos critérios do *Academic Research Consortium* (ARC) não houve casos de trombose definitiva e/ou provável⁶⁴.

No estudo DIVERGE⁶³, com 302 pacientes e 299 stents Axxess (99%), observou-se, aos 09 meses, ocorrência de 7,7% de ECAM (0,7% mortalidade, 3,3% infarto não onda Q, 1,0% de infarto onda Q e 4,3% de RLA). Trombose subaguda e tardia ocorreram em 0,7% e 0,3% dos pacientes. Reestenose ocorreu em 6,4% (3,6% no ramo principal e 4,3% no ramo secundário). A PLT foi de $0,20 \pm 0,41$ mm no vaso principal e $0,17 \pm 0,34$ mm no ramo secundário. O percentual de volume de obstrução por neoíntima no segmento do stent foi de $4,3 \pm 5,25$ %. Estes dados confirmam a segurança e a performance do SAE eluidor de biolimus A9 (Axxess[®]).

O stent Axxess[®] também foi avaliado em uma série de pacientes submetidos à ACTP para tratamento de lesão em bifurcação de tronco de coronária esquerda, em estudo denominado de AXXENT⁶³. Aos 06 meses a USIC de 26 pacientes mostrou percentual de volumes de obstrução por neoíntima de $3,0 \pm 4,1$ %, com ALM de $10,3 \pm 2,6$ mm². Houve aumento significativo do volume do stent de 12,4% ($p = 0,04$) no seguimento tardio. ALM foi menor no óstio da circunflexa em comparação com óstio da descendente anterior e a formação de neoíntima foi maior na artéria circunflexa.

Estes estudos clínicos demonstraram que os SAE proporcionaram evolução clínica e angiográfica semelhante aos SEB, com tendência a provocarem menor lesão nos bordos. No tocante ao segmento intrastent, de forma diversa ao observado em modelo animal, houve maior HNI com os SAE, plenamente compensada pela expansão adicional desse tipo de stent no seguimento tardio, em adição ao ganho imediato, decorrente da propriedade termoelástica do material. Somando-se a estas características, ressaltamos a conformabilidade inerente aos SAE, o que pode ser bastante favorável em situações de afunilamento do vaso. O impacto clínico destes atributos potenciais ainda está por ser determinado.

Além disso, apesar do resultados satisfatórios com o SAE Axxess[®] eluidor de biolimus A9, não há relato sobre a utilização de SAE farmacológico em vasos de fino calibre.

1.3 Stents auto-expansíveis: estudos clínicos com o Stent Sparrow[®] não-farmacológico

Em estudo de exequibilidade, eficácia e segurança do sistema de stent Sparrow[®], descrevendo a experiência com o emprego da referida endoprótese em uma série de 10 pacientes com vasos com diâmetro de referência (DR) menor que 2,5 mm, com lesões únicas

com menos que 14 mm de extensão, e incluídos no estudo CARE I, Chamié *et al*⁶⁵ relataram os resultados angiográficos e ultrassonográficos aos seis meses de evolução. O desfecho primário analisado pela ACQ foi a PLT, e pela USIC foi o volume de obstrução do stent em porcentagem (VOS%). Foi encontrado PLT de $0,53 \pm 0,60$ mm e VOS% de $24,1\% \pm 8,7\%$. Um paciente apresentou reestenose binária, necessitando de nova revascularização. Não houve morte ou infarto do miocárdio no acompanhamento clínico de seis meses. Os resultados desse estudo piloto, que são muito bons para uma plataforma de stent não farmacológica, demonstraram ser factível e seguro o emprego deste tipo de dispositivo em angioplastia de vasos pequenos e pavimentaram o caminho para que o impacto clínico deste dispositivo pudesse ser avaliado numa coorte maior de pacientes.

Mais recentemente, em publicação do Registro SISC (*stent in small coronaries*)⁶⁶, um grupo de 21 pacientes com o stent Sparrow[®] foi comparado com um grupo clinicamente similar de 30 pacientes com o stent Multilink Pixel[®]. No grupo com stent Sparrow[®] os vasos eram mais finos ($2,20 \pm 0,20$ mm *versus* $2,43 \pm 0,16$ mm, $p < 0,001$) e as lesões mais curtas ($10,86 \pm 3,19$ mm *versus* $13,12 \pm 2,79$ mm, $p = 0,0091$). A PLT aos seis meses foi significativa menor no grupo com stent Sparrow[®] do que no grupo com stent Multilink Pixel[®] ($0,73 \pm 0,57$ mm vs $1,11 \pm 0,72$ mm, $p = 0,038$). Na avaliação pela USIC aos seis meses, o volume de hiperplasia intimal foi similar nos dois grupos ($1,45 \pm 0,46$ mm³/mm vs $1,65 \pm 1,02$ mm³/mm, $p = 0,50$). Por outro

lado, o grupo Sparrow[®] apresentou, ao longo de tempo, expansão de volume do stent de 13,39%, o que resultou em um percentual de obstrução volumétrica por hiperplasia intimal significativamente menor no grupo Sparrow[®] que o encontrado no grupo Multilink Pixel[®] ($31,94 \pm 8,19\%$ versus $39,9 \pm 4,72\%$, $p = 0,0005$). Ficou demonstrado, desta forma, que por melhor acomodar o tecido neoformado, o emprego do Stent Sparrow[®] comparado com o Stent Multilink Pixel[®], determinou menor perda luminal tardia e menor percentual de obstrução volumétrica.

1.4 Sobre o dispositivo pesquisado

1.4.1 O dispositivo pesquisado: descrição

O dispositivo pesquisado é o Stent Sparrow[®] (*CardioMind, Inc., Sunnyvale, California*) na versão eluidora de sirolimus e que será descrito e detalhes no capítulo de casuística e métodos. Trata-se de um sistema de implantação composto de um stent de nitinol, portanto dotado da propriedade de autoexpansão, montado num modelo de fio-guia 0,014", carregando o sirolimus em matriz polimérica bioabsorvível, resultado num conjunto de perfil consideravelmente menor que os menores sistemas de dilatação com stent expansível por balão até hoje disponíveis⁶⁷.

1.4.2 As vantagens e benefícios potenciais do stent Sparrow® eluidor de sirolimus sobre os stents expansíveis por balão

Conforme descrito, o produto resulta em um dispositivo de perfil baixo (delgado) e flexível, compatível com os cateteres guias convencionais e cateteres balão usados nas intervenções coronárias percutâneas. Ele foi projetado para melhorar o acesso a localizações distais e ramificações, através de segmentos vasculares tortuosos e, inclusive por meio de stents previamente implantados, podendo oferecer ao médico intervencionista maior chance de sucesso no procedimento e um menor número de trocas de equipamentos. Como resultado disto, o sistema de stent coronário Sparrow® oferece a oportunidade de aumentar significativamente o número de lesões tratadas em vasos com diâmetros menores de que 3,0 mm.

Com base nos estudos clínicos prévios com o stent Sparrow® na versão não farmacológica, há uma expansão adicional do stent ao longo do tempo que tende a compensar e a acomodar melhor a hiperplasia intimal. Na versão farmacológica, caso se confirme o efeito supressor da hiperplasia intimal observado com os stents farmacológicos baseados em plataformas expansíveis por balão, a combinação da supressão da hiperplasia com a expansão adicional do stent poderá representar ganho adicional, com potencial benefício para pacientes com doença ateromatosa em vasos pequenos.

A tecnologia atual de fio-guia e balão tornou relativamente fácil o acesso mesmo a ramos vasculares distais por meio da anatomia coronariana calcificada e tortuosa. No entanto, o último passo, que consiste em conduzir os sistemas de stents expansíveis por balão sobre o fio-guia até o local da implantação, às vezes é problemático. Para realizar a implantação de stents com sistemas que utilizam a abordagem “sobre o fio” (*over the wire*), é necessária a progressão do sistema por um leito coronariano comprometido ou um segmento vascular que acabou de receber um stent. As dificuldades ocorrem por diversas razões:

- A colocação de um stent na ponta de um cateter com balão diminui sua flexibilidade, trazendo dificuldades para passar por segmentos tortuosos, especialmente nos vasos rígidos e calcificados;
- Estes sistemas de stents apresentam perfis de cruzamento maiores comparados com os de balão somente;
- Embora muitas lesões possam eventualmente ser acessadas com os atuais sistemas de implantação de stents, isto é, feito à custa de forçar a passagem dos cateteres-guia, o que pode resultar em dano aorto-ostial;
- Muitas vezes é necessário fazer um esforço significativo com esses sistemas de implantação de stents expansíveis por balões mais rígidos para forçá-los por meio da anatomia coronariana calcificada e tortuosa, o que possivelmente causa trauma e desnudamento do endotélio. Este desnudamento tem sido empregado em estudos com

animais, como base de um modelo experimental para aceleração de lesões simulando aterosclerose. O alcance e o significado clínico deste ainda não foi completamente elucidado. Adicionalmente, deslocamentos de stent dos cateteres com balão (consequência desses esforços excessivos para percorrer o leito vascular), embora raros com os sistemas mais modernos, às vezes trazem sérias consequências clínicas.

Por tudo acima exposto, percebe-se que o modelo de implantação de SF eluidor de sirolimus Sparrow[®] oferece vantagens técnicas potenciais sobre os dispositivos expansíveis por balão atualmente disponíveis.

1.4.3 Riscos do uso de Stent Sparrow[®]

O material do stent Sparrow[®], o níquel-titânio (nitinol) é atualmente utilizado em outros dispositivos de implantação permanente disponíveis comercialmente, incluindo outros stents carotídeos, periféricos e coronários, com boa evolução clínica em resultados de médio e longo prazo^{61-63,68-71}. Portanto, os riscos associados a esse material são considerados mínimos.

Os copolímeros multibloco SynBiosys[™], constituídos por compostos bem conhecidos, biologicamente seguros e aprovados para aplicações clínicas em seres humanos, são empregados em diversos implantes biomédicos e formulações farmacêuticas disponíveis

comercialmente. Sua biocompatibilidade tem sido avaliada com sucesso^{72,73}.

O sirolimus, que é o fármaco utilizado na versão farmacológica do stent Sparrow[®] já foi submetido a um vasto número de ensaios clínicos no stent Cypher[®], apresentando acompanhamento de longo prazo, com mais de cinco anos. Os efeitos dos stents eluidores de sirolimus foram demonstrados em diversos estudos com o intuito de auxiliar na redução da ocorrência de reestenose⁴⁻⁷⁸. Estudos recentes investigando a ocorrência de trombose intrastent indicaram que, de um modo geral, o emprego de SFS parece não ter um efeito significativo em sobrevida no longo prazo, taxas de infarto do miocárdio e incidência de trombose intrastent, quando comparados com stents de metal puro⁷⁹⁻⁸¹. Ademais, os riscos podem ser ainda mais minimizados com a dose reduzida de fármaco proposta pelo modelo de stent farmacológico Sparrow[®] (aproximadamente 60% da dose atual de sirolimus do stent Cypher[®]), mantendo-se o efeito terapêutico, como demonstrado no estudo clínico de Nakamura *et al*⁸².

O Sistema de Stent Coronário Sparrow[®] é um dispositivo de pesquisa e estima-se que seus riscos sejam similares àqueles associados aos stents metálicos farmacológicos e não farmacológicos, revestidos empregados para tratamento de artérias coronárias de diâmetro pequeno estenosadas.

1.5 A Justificativa

Constata-se que, cotejando-se pacientes com o mesmo grau de complexidade clínica e angiográfica ao longo do tempo, foi observada melhora dos resultados do tratamento com a ACTP em todos os subgrupos de pacientes.

Por outro lado, também ao longo do tempo, a despeito da melhora nos resultados da ACTP, os pacientes com necessidade deste tipo tratamento em vasos de pequeno calibre, entre outros subgrupos classificados como de maior complexidade, persistiram apresentando resultado inferiores aos obtidos em pacientes de menor complexidade, mais especificamente, quando comparados aos resultados obtidos em pacientes com lesões em vasos de maior calibre (diâmetro ≥ 3 mm).

O desenvolvimento da tecnologia dos SAE, inclusive com eluição de fármacos, associada à necessidade de melhora dos resultados da ACTP em vasos de pequeno calibre, cria, desta forma, um cenário para novas pesquisas. Encontra-se, nesse contexto, a justificativa para a realização deste trabalho, avaliando os resultados do stent Sparrow[®] farmacológico nesse subgrupo de pacientes, em comparação com versão não farmacológica do mesmo stent.

1.6 A Hipótese

A hipótese deste trabalho é que o emprego do stent Sparrow[®] farmacológico, com eluição sirolimus, em ACTP de pacientes com vasos com diâmetro $\leq 2,75$ mm, em comparação com a versão não-farmacológica resultará em significativa redução de perda luminal tardia, em mensuração por meio da ACQ.

1.7 Objetivos

1.7.1 Objetivo primário

O objetivo primário deste trabalho foi comparar a perda luminal tardia no vaso-alvo pela ACQ, ao final de oito meses após o procedimento-índice, entre os stents Sparrow[®] farmacológico e não farmacológico em artérias coronárias com diâmetro de referência $\leq 2,75$ mm.

1.7.2 Objetivos secundários

Aferição dos volumes do vaso (VV), do lumen (VL) e do stent (VS) e do percentual de volume de obstrução intrastent, mensurados por meio daUSIC, imediatamente após o implante do stent e ao final de oito meses.

Avaliação de indicadores de resultados designados para estabelecer a segurança e efetividade a longo prazo do dispositivo que incluem:

- ECAM definidos como os casos de óbito, infarto do miocárdio ou qualquer procedimento de revascularização no vaso-alvo até a alta hospitalar, aos 30 dias e aos 8, 12 e 24 meses após o procedimento;
- Taxa de trombose intrastent no período de acompanhamento de 24 meses. As trombozes de stent foram classificadas de acordo com os critérios do *ARC*⁶⁴;
- Sucesso do procedimento, definido como sucesso da lesão alvo (estenose residual < 30%) sem a ocorrência de ECAM durante o período de hospitalização;
- RLA e/ou RVA, indicada por fatores clínicos aos 8, 12 e 24 meses;
- Falha do vaso-alvo indicada por fatores clínicos aos 8, 12 e 24 meses;
- Reestenose angiográfica binária intrastent e intrasegmento aos 8 meses, definida como presença de estenose > 50% no sítio previamente dilatado (que inclui o segmento intrastent e os cinco milímetros proximais e distais ao stent) conforme avaliação pela ACQ.

2 Casuística e Métodos

2 CASUÍSTICA E MÉTODOS

2.1 Casuística

Trata-se de um estudo prospectivo, randomizado, realizado no Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia de São Paulo, SP, mediante seleção de pacientes baseada em critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos, no período de janeiro de 2009 até abril de 2010.

Após o esclarecimento, leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, os pacientes foram randomizados para o implante do SAE Sparrow[®] com ou sem a eluição de sirolimus, sem cegamento, na relação de 1:1. A randomização foi efetivada por meio de envelopes selados.

Foi denominado de grupo SF, grupo composto pelos pacientes que receberam o implante do dispositivo com eluição de sirolimus, e de grupo SNF, o grupo formado pelos pacientes com a versão sem eluição de sirolimus.

A reavaliação clínica foi programada para a alta hospitalar, 30 dias após, e aos seis, 12 e 24 meses.

A reavaliação angiográfica e com USIC foi programada para o oitavo mês (± 30 dias) de evolução e os parâmetros angiográficos e de USIC foram comparados com os obtidos imediatamente após o implante.

Todos os requisitos fundamentais das resoluções CNS 196/96, 251/97, 292/99, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Conselho Nacional de Ética em Pesquisa / Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP foram cumpridos.

O protocolo deste projeto de pesquisa foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia sob o número 3.577 (11/12/2007), assim como o formulário de consentimento informado.

O mesmo protocolo também teve aprovação na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) sob o registro número 14.582 (04/09/2008).

2.1.1 Critérios de Inclusão

Para inclusão os pacientes tiveram que preencher os critérios a seguir:

Clínicos

- Idade igual ou superior a 18 anos;
- Evidência clínica de isquemia (angina do peito ou equivalente isquêmico) ou comprovação de isquemia por avaliação não invasiva (teste ergométrico, holter, cintilografia miocárdica).

Angiográficos

- Lesão-alvo em uma artéria coronária natural com estenose

$\geq 50\%$ e $< 100\%$, em análise pela ACQ;

- Vaso-alvo com diâmetro de referência $\geq 2,0$ e $\leq 2,75$ mm;
- Lesão-alvo com extensão ≤ 20 mm.

2.2.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo os candidatos que se enquadraram em qualquer uma das condições listadas a seguir:

- Paciente do sexo feminino na vigência de gravidez;
- Paciente com fração de ejeção ventricular esquerda $< 30\%$ nos 6 meses precedentes ao procedimento, comprovada por ecocardiografia, angiografia anterior, ou medida pela angiografia pré-procedimento;
- Paciente com hipersensibilidade ou contraindicação conhecida ao uso de aspirina, heparina, ticlopidina, bisulfato de clopidogrel, nitinol, platina, ouro, paládio ou sensibilidade a meios de contraste e que não puderam ser medicados previamente;
- Paciente com disfunção renal crônica ou aguda (creatinina sérica $> 2,0$ mg/dl);
- Paciente com histórico de AVC ou acidente isquêmico transitório nos seis meses anteriores;
- Paciente com comorbidade limitando a expectativa de vida a menos de 12 meses;
- Lesão-alvo localizada no tronco da coronária esquerda ou óstios de coronária direita, descendente anterior ou circunflexa;

- O vaso-alvo era o último vaso remanescente suprindo o coração;
- Lesão-alvo envolvendo bifurcação;
- Lesão alvo com trombo.

2.2 Métodos

2.2.1. O dispositivo pesquisado e a técnica do implante

O dispositivo pesquisado foi o stent Sparrow[®] (*CardioMind, Inc., Sunnyvale, California*) na versão eluidora de sirolimus (SF Sparrow[®]), tendo como comparação um stent Sparrow[®] com a mesma plataforma, mas sem eluição de fármaco (SNF Sparrow[®])

O sistema de implantação do SF Sparrow[®] é composto de um stent autoexpansível de nitinol, com desenho de células fechadas e espessura de haste de 67 µm montado em uma plataforma que funciona com fio-guia (0,014"). A versão farmacológica do stent Sparrow[®] contém sirolimus (6 µg ,60% da dose no stent Cypher[®]), incorporado numa matriz de copolímeros biodegradáveis da classe PLA/PGLA, do sistema de polímero biodegradável SynBiosys[™], licenciado da SurModics Inc. (Nasdaq:SRDX). Essa matriz de copolímeros adiciona apenas 8 µm à espessura da haste.

O resultado é um conjunto de baixíssimo perfil conforme demonstrado nas Figuras 2 e 3 sendo até 70% mais fino do que qualquer conjunto balão-stent hoje disponível.

Figura 2 – Comprovação do baixo perfil do sistema de implantação de stent Sparrow® (centro) em comparação com sistema de implantação de stent expansível por balão (acima) e fio guia (abaixo).

Figura 3 - (A) Demonstração esquemática do Sistema Sparrow®, com conjunto fio guia-stent com perfil de 0,014" e o balão correndo sobre este conjunto. (B) Demonstração da flexibilidade do sistema. (C) Comparação do perfil do sistema Sparrow® de liberação com um sistema convencional onde o stent é montado sobre o balão.

O sistema de implantação possui um fio-guia com ponta radiopaca flexível de 2 a 3 cm de comprimento, localizada na extremidade distal, para permitir seu posicionamento preciso dentro do vaso. A extremidade distal do stent está localizada na extremidade proximal da ponta do fio-guia, enquanto um segundo marcador radiopaco indica a extremidade proximal do stent. Ambos os marcadores radiopacos indicam a posição do stent dentro do sistema de implantação, antes de sua armação. O stent Sparrow® é armado por um mecanismo exclusivo do sistema de implantação que dispara a eletrólise de travas mecânicas que retêm as duas extremidades do

stent. A liberação do stent é iniciada e controlada pela energia elétrica fornecida por uma fonte de energia portátil, constituída por uma bateria em circuito fechado bipolar. Cada uma das travas mecânicas recebe uma corrente de menos de 0,5 mA para o início da eletrólise e liberação do stent. A primeira trava liberada é a distal e, em seguida, a proximal. O sistema de implantação é ligado à fonte de energia não estéril por meio de um cabo-adaptador estéril (Figura 4)

Figura 4 - (A) Esquema demonstrando todos os componentes do Sistema Sparrow®. (B) O Stent Sparrow® em sua forma natural (expandido).

No processo de tratamento, o sistema de liberação funcionou como um fio guia 0,014" e sobre este sistema corria o balão no sistema *over-the-wire* ou de rápida troca (*monorail*). Com o balão posicionado sobre o stent, procedia-se à pré-dilatação. Em seguida, recuava-se o balão para uma posição proximal à marca proximal do stent e iniciava-se o processo de liberação do stent por eletrólise conforme já descrito. Após a liberação do stent, realizava-se procedimento de pós-dilatação, o que podia ser realizado com o mesmo balão utilizado na pré-dilatação, simplesmente adiantando o balão pelo fio-guia e

posicionando-o na altura do stent, só que desta vez, sob o mesmo (por dentro do stent). Neste momento o balão escolhido, fosse ele o mesmo da pré-dilatação ou um novo balão, era sempre mais curto que o stent liberado numa tentativa de minimizar o trauma nos bordos do stent. O mesmo fio-guia poderia, ainda, ser utilizado para a realização de USIC⁶⁷.

Nas tabelas 2 e 3 estão detalhadas especificações adicionais sobre o sistema de implantação de stent Sparrow[®]

Tabela 2 - Especificações do sistema de dilatação Sparrow[®]

Desenho e material do stent	Desenho de células fechadas em forma de diamante, em níquel-titânio (nitinol).
Encurtamento do stent	9%-16%.
Revestimento radiopaco	Cobertura de platina com 3,5 micron
Extensão do sistema de liberação na parte de trabalho de balão	170 cm
Extensão total do sistema de liberação	190 cm (extensível para 300 cm).
Perfil do sistema de liberação	0,014"
Extensão da ponta do guia	2 cm a 3 cm.

Fonte: Abizaid AC, de Ribamar Costa Junior J, Whitbourn RJ, Chang JC. The CardioMind coronary stent delivery system: stent delivery on a .014" guidewire platform. *EuroIntervention* 2007;3(1):154-7.

Tabela 3 – Especificações nominais dos stents farmacológicos Sparrow®

Diâmetros nominais do stent constrito	Comprimentos nominais do stent expandido	Diâmetro vascular recomendado (faixa)	Máximo diâmetro externo do stent
2,5 mm	13 mm	2,1 – 2,5 mm	3,0 mm
2,5 mm	19 mm	2,1 – 2,5 mm	3,0 mm
2,5 mm	24mm	2,1 – 2,5 mm	3,0 mm
2,75 mm	13 mm	2,6 – 2,75 mm	3,5 mm
2,75 mm	20 mm	2,6 – 2,75 mm	3,5 mm
2,75 mm	24 mm	2,6 – 2,75 mm	3,5 mm

2.2.2 Procedimentos do estudo

Após o preenchimento dos critérios de inclusão, o seguinte protocolo foi seguido:

- Sete dias antes: eletrocardiograma (ECG), creatinina sérica, contagem de glóbulos brancos e plaquetas. Exame de gravidez (urina) para mulheres em idade fértil;
- 72 horas antes: creatinoquinase (CK) e sua isoenzima CK-MB, e troponina (I ou T);
- Durante o procedimento: tempo de coagulação ativado (TCA) após acesso arterial (antes do implante do dispositivo) e no final do procedimento;
- Terapia antiplaquetária: 300 mg de clopidogrel nas 24 horas que antecederam o procedimento, mesmo já em uso de clopidogrel; AAS 100mg antes do procedimento. Terapia anti-plaquetária

dupla por 08 meses. Após 08 meses: AAS 81 mg/dia. Continuação de terapia anti-plaquetária dupla além de 08 meses a critério médico;

- Bainha introdutória (pelo menos 6 F). Cateteres guias compatíveis;
- Administração de heparina (100 UI/kg, com suplementação se necessário) e nitroglicerina (100-200 mcg);
- Em seguida à injeção intracoronária de nitroglicerina: angiografia inicial do vaso-alvo em, pelo menos, duas projeções próximo-ortogonais que mostrassem a lesão-alvo sem encurtamento da imagem ou sobreposição vascular;
- Após angiografia e avaliação pela ACQ, o cardiologista intervencionista identificava a lesão-alvo utilizando o sistema CASS®;
- Uma vez escolhida a lesão-alvo, o paciente era randomizado;
- Após a randomização, os pacientes foram submetidos à ACTP com o implante dos stents com ou sem fármaco, alternadamente;
- Implantação do stent Sparrow® conforme descrito anteriormente, ressaltando que o protocolo não permitiu o implante direto do stent;
- A lesão pré-dilatada por balão recebeu 01 stent, mantendo a relação vaso/artéria 1/1. Se necessário stent adicional: deveria, preferencialmente ser implantado um dispositivo similar;

- A bainha foi removida entre três e quatro horas após o procedimento com TCA < 200 segundos;
- ECG nas 12-24 horas posteriores ao procedimento. Se houver alta hospitalar após mais de 72 horas: novo ECG. ECG em qualquer suspeita de isquemia;
- Enzimas cardíacas após o procedimento: 6-8 horas, 12-16 horas e 20-24 horas;
- Alta hospitalar após 24 horas nos casos sem intercorrências;
- Consultas de acompanhamento em 30 dias ($\pm$ 5 dias), e 8 meses ($\pm$ 1 mês), 12 meses ($\pm$ 1 mês) e 02 anos ($\pm$ 1 mês).

2.2.3 Procedimentos do estudo: Angiografia Coronária Quantitativa

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.

A ACQ (das imagens imediatamente antes e imediatamente após o implante, e aos 08 meses) foi programada para ser realizada *off-line* pelo sistema CMS-GFT® versão 5.1 (Medis, Leiden, Netherlands).

Foram analisados 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.

Foram avaliados os seguintes dados quantitativos, obtidos diretamente 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. Foi 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 luminal mínimo (DLM): medida da distância entre as duas bordas lumbais, 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 intrastent

e no segmento do vaso-alvo (segmento intrastent 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 (PE): o porcentual de estreitamento do diâmetro vaso, calculado pela fórmula:

$$PE = (DR - DML \div DR) \times 100$$

Ganho luminal agudo (GLA): 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:

$$GLA = DML_{pós} - DML_{pré}$$

Perda luminal tardia intrastent (PLT_{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:

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

Perda luminal tardia na borda proximal (PLT_{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 ($DML_{\text{proximal pós}}$) e o DML proximal tardio ($DML_{\text{proximal tardio}}$), expressa em milímetros:

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

Perda luminal tardia na borda distal (PT_{BD}): 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:

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

2.2.4 Procedimentos do estudo: ultrassonografia intracoronária

A USIC foi realizada após as aquisições das imagens angiográficas, também, após a administração de nitroglicerina (100-200 µg). O cateter de USIC era avançado sobre o fio-guia 0,014”, previamente posicionado distalmente no leito da artéria coronária de interesse. Com o recuo monitorizado e automático do cateter de USIC, imagens eram obtidas de um segmento compreendido, pelo menos, de 10 mm distais à borda distal do stent até 10mm proximais da borda proximal do stent. Para este fim foi utilizado um sistema de tração

monitorizado automático, a uma velocidade de 0,5mm/segundo, com transdutor de 40 MHz e bainha de 2,6-French (*Galaxy 2* ou *Ilab*, Boston Scientific Corporation, Natick, Massachusetts, USA).

Para efeito de comparação, duas corridas por paciente foram programadas: uma imediatamente após o implante e outra tardia, aos 08 meses.

Todas as imagens foram gravadas em CD/DVD para análise *off-line*, qualitativa e quantitativamente, de acordo com critérios do ACC (*Clinical Expert Consensus*)⁸², utilizando-se o programa computadorizado *Echoplaque*® (*Indec Systems, Inc, Mountain View, California, USA*).

O operador delimitava o início e o final do segmento de interesse, obtendo a cada milímetro, as seguintes medidas (Figura 5):

Área do vaso ou da lâmina elástica externa (AV): 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 lumen arterial, expressa em mm²;

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

Área do lumen (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 lumen arterial, expressa em mm².

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

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

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 volume da hiperplasia neointimal intrastent (VHNI) era o obtido pela diferença entre o volume do stent e o volume da luz.

$$\text{VHNI} = \text{VS} - \text{VL} \text{ (mm}^3\text{)}$$

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

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

Figura 5 - Representação gráfica de um stent implantado em um vaso com uma lesão obstrutiva. A análise volumétrica faz-se milímetro a milímetro de sua extensão.

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

- Assumir como volume da luz arterial o volume do cateter de ultra-som;
- Calcular 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 foi 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 má apostada, o ângulo circunferencial da má aposição era reportado. A extensão da má aposição era também descrita e calculada pela somatória das distâncias entre as áreas com observação de má aposição⁸³.

2.3 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 agudo, subagudo, tardio ou muito tardio, relacionado com oclusão trombótica do stent de forma definitiva ou provável, de acordo com os critérios do *Academic Research Consortium (ARC)*⁸⁴;
- Eventos cardíacos adversos maiores: definidos como óbito de causa cardíaca, 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 de marcadores de necrose miocárdica (CK-MB, ou troponina cardíaca I ou T) acima de três vezes o valor de referência , durante a admissão hospitalar inicial e duas vezes ou mais 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 intrastent e/ou aos 5mm das extremidades proximais e distais da endoprótese;
- Reestenose angiográfica binária: observação de recorrência da lesão-alvo igual ou superior a 50%, na angiografia de controle tardio, avaliada por meio da angiografia quantitativa;
- Falha do vaso-alvo : definida como sendo o conjunto formado por revascularização da lesão-alvo/vaso-alvo, infarto do miocárdio com

ou sem ondas-Q e morte por causa cardíaca que não puderam ser claramente atribuídas a outro vaso coronário que não o vaso-alvo. A falha do vaso-alvo inclui qualquer revascularização ou indicador de resultado adverso decorrente de perda de resultado em qualquer seguimento do vaso-alvo, e presume que todo vaso esteja vulnerável à falhas futuras devido a trauma causado pelo cateter-guia ou fio-guia, ou a progressão da doença coronária numa área distante do local tratado.

2.4 Análise Estatística

Como descrito anteriormente, o objetivo principal deste estudo foi avaliar a PLT aos 08 meses, usando como avaliador dados colhidos pela ACQ, comparando os stents Sparrow[®] nas versões farmacológica e não-farmacológica. Com base em dados da literatura para stents farmacológicos e não-farmacológicos, foi assumido como resposta esperada, no grupo com a versão farmacológica, uma PLT média de 0,8mm. Esta diferença representaria uma queda de 65% na PLT no grupo com stent farmacológico. Com base nessas premissas e considerando o nível de significância de 5% e poder de 80%, foi calculado que o mínimo da amostra deveria ser de 22 pacientes, 11 para grupo. Para este cálculo foi utilizado o programa GPower[®] versão 3.1.2.

Variáveis categóricas foram expressas como valor absoluto ou proporção. Variáveis contínuas como média e desvio-padrão.

Foi utilizado o teste de proporções para avaliar a diferença entre os grupos, o teste T-Student para comparação de médias e o teste Mann-Whitney U para comparação de dois grupos independentes.

O nível de significância utilizado foi $p \leq 0,05$ e calculado o intervalo de confiança de 95% da diferença entre os grupos dos parâmetros avaliados.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa IBM *SPSS Statistics*® versão 19 (*Chicago, Illinois, USA*).

3 RESULTADOS

3.1 Inclusão dos pacientes

No período de janeiro de 2009 a abril de 2010, foram incluídos 24 pacientes, sendo 12 pacientes no grupo com a versão farmacológica do SAE da Sparrow® (grupo SF) e 12 pacientes no grupo com a versão não farmacológica do SAE Sparrow® (grupo SNF).

A inclusão foi prospectiva e randomizada conforme critérios já descritos, sendo todas as etapas estudo efetivadas no Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia de São Paulo, SP.

3.2 Características clínicas

As características clínicas dos pacientes do estudo estão expostas na Tabela 4.

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos com relação à idade e distribuição por sexo.

Chama a atenção o elevado porcentual de diabetes mellitus incidente no grupo com SF.

Tabela 4 – Principais características clínicas dos 24 pacientes tratados com os stents Sparrow[®] farmacológico e não farmacológico

Variáveis	SF (n = 12)	SNF (n = 12)	p
Sexo Masculino – n (%)	7 (58,3%)	4 (33,3%)	0,413
Idade em anos – média (DP)	63,25 (10,01)	64,58 (11,54)	0,765
Fatores de risco para DAC – n (%)			
Hipertensão	12 (100,0)	10 (83,33)	0,460
Diabetes mellitus	5 (41,66)	3 (25,0)	0,665
Hipercolesterolemia	10 (83,33)	9 (75,0)	1,000
Tabagismo	8 (66,66)	3 (25,0)	0,101
Antecedentes coronários			
Cirurgia de RM	0	0	-
ICP	4 (33,33)	3 (25,0)	1,000
Infarto do miocárdio	4 (33,33)	2 (16,66)	0,637
Apresentação clínica			
Assintomático	5 (41,66)	1 (8,33)	0,157
Angina estável	7 (58,33)	11 (91,66)	0,157
Angina instável	0	0	-

SF = stent farmacológico; SNF = stent não farmacológico; DP = desvio padrão; DAC = doença arterial coronária; RM = revascularização miocárdica; ICP = intervenção coronária percutânea.

3.3 Características angiográficas

As características angiográficas estão expostas na Tabela 5. Também não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto às variáveis analisadas, quais sejam, distribuição por vasos e por segmentos.

Tabela 5 – Principais características angiográficas qualitativas dos 24 pacientes tratados com os stents Sparrow® farmacológico e não farmacológico

Variáveis	SF (n = 12)	SNF (n = 12)	p
Vaso tratado			
Descendente anterior	3 (25,0%)	5 (41,66%)	0,665
Circunflexa	2 (16,66%)	2 (16,66%)	1,000
Coronária direita	2 (16,66%)	1 (8,33%)	1,000
Ramo diagonal	3 (25,0%)	4 (33,3%)	1,000
Ramo Marginal	2 (16,66%)	0	0,460
Segmento do vaso - n (%)			
Proximal	3 (25%)	2 (16,66%)	1,000
Medial	6 (50%)	6 (50%)	1,000
Distal	3 (25%)	4 (33,3%)	1,000

DA = descendente anterior; CX = circunflexa; CD = coronária direita; DG = diagonal; MG = marginal; DP = desvio padrão.

3.4 Características técnicas do procedimento

Os procedimentos foram realizados com os pacientes sob anestesia local. O acesso escolhido foi o femoral em todos os casos. Introdutores 6 F e cateteres-guias 6 F foram utilizados, também, na totalidade dos casos.

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos com relação ao volume de contraste utilizado e ao tempo de procedimento. As pressões de pré-dilatação e pós-dilatação também foram semelhantes entre os grupos, conforme demonstrado na Tabela 6.

Tabela 6 – Características técnicas do procedimento nos 24 pacientes (P) deste estudo, de acordo com o tipo de stent Sparrow® implantado

Variáveis	SF (n = 12)	SNF (n = 12)	p
Volume de contraste (ml)			
média ((DP)	133,33 (23,87)	120 (34,38)	0,282
Tempo de procedimento (min)			
média (DP)	71 (9,2)	62 (14,82)	0,350
Pressão de pré-dilatação (atm)			
média (DP)	8,42 (1,53)	8,16 (1,53)	0,724
Pressão de posdilatação (atm)			
média (DP)	15,75 (4,67)	15,42 (3,12)	0,839

DP = desvio padrão; atm = atmosferas.

3.5 Resultados clínicos imediatos e até a alta hospitalar

A ICTP com implante do stent selecionado foi realizada com sucesso em todos os 24 pacientes.

Não foram registradas complicações maiores (óbito, infarto do miocárdio ou revascularização miocárdica de emergência), nem complicações no sítio de acesso vascular.

Manifestações clínicas ou eletrocardiográficas após o procedimento não foram observadas e os pacientes receberam alta hospitalar após o período de repouso.

3.6 Análise da angiografia coronária quantitativa (ACQ) imediatamente antes e imediatamente após a ACTP

Nas Tabelas 7 e 8 são demonstrados os resultados da ACQ *off line* de aspectos relacionados à angiografia imediatamente antes e imediatamente após a ACTP, destacando-se a homogeneidade entre os grupos quanto aos aspectos angiográficos, resultante da seleção dos pacientes e da uniformidade dos resultados imediatos.

A randomização produziu grupos homogêneos quanto à extensão da lesão, que embora um pouco mais longa no grupo com SF, não diferiu de forma significativa do grupo com SNF ($15,23 \pm 5,55$ mm vs $12,81 \pm 3,23$ mm, $p = 0,23$). Os resultados de médias de diâmetro e extensão dos stents empregados também não mostrou diferença significativa entre os grupos, conforme detalhado da Tabela 7.

Tabela 7 – Resultados de extensão de lesões e stents, e diâmetros dos stents, de acordo com o grupo de inclusão neste estudo.

Variáveis	SF (n = 12)	SNF (n = 12)	p
Extensão da lesão(mm)			
média (DP)	15,29 (5,55)	12,91 (3,23)	0,233
Extensão do stent (mm)			
média (DP)	19,92 (3,6)	18 (2,34)	0,139
Diâmetro do stent (mm)			
média (DP)	2,58 (0,25)	2,66 (0,19)	0,368

DP = desvio padrão.

O Diâmetro de Referência Interpolado (DRI) imediatamente antes do procedimento foi semelhante entre os grupos (SF = $2,46 \pm 0,24$ mm vs SNF = $2,42 \pm 0,21$ mm, $p = 0,681$), configurando universo de vasos de fino calibre.

A severidade das lesões incluídas no estudo está bem demonstrada nos resultados pré-procedimento de DLM (SF = $0,75 \pm 0,20$ mm vs SNF = $0,73 \pm 0,17$ mm, $p = 0,750$) e PE (SF = $69,36 \pm 6,37$ % vs SNF = $69,67 \pm 5,46$ % , $p = 0,905$).

Os resultados imediatos após o procedimento aferidos pelo DLM (SF = $2,46 \pm 0,22$ mm vs SNF = $2,39 \pm 0,13$ mm , $p = 0,350$) e PE (SF = $4,59 \pm 3,52$ % vs SNF = $4,94 \pm 4,41$ % , $p = 0,869$), confirmam o sucesso angiográfico do procedimento em ambos os grupos, com intensidade de benefícios semelhante, o que se reflete no satisfatório ganho absoluto em ambos os grupos (SF = $1,71 \pm 0,28$ mm vs SNF = $1,66 \pm 0,12$ mm , $p = 0,614$), resultado da diferença entre o DLM pré-procedimento e o DLM pós-procedimento.

Tabela 8 – Variáveis da angiografia coronária quantitativa intrastent: imediatamente antes e imediatamente após o procedimento

Variáveis	SF (n = 12)	SNF (n = 12)	P	IC (95%)
Antes da ICTP				
DRI (mm)				
média (DP)	2,46 (0,24)	2,42 (0,21)	0,681	(-0,17; 0,25)
DLM (mm)				
média (DP)	0,75 (0,20)	0,73 (0,17)	0,750	(-0,14; 0,19)
PE (%)				
média (DP)	69,36 (6,37)	69,67(5,46)	0,905	(-5,81; 5,18)
Após a ICP				
DRI (mm)				
média (DP)	2,59 (0,17)	2,52 (0,20)	0,490	(-0,12; 0,25)
DLM (mm)				
média (DP)	2,46 (0,22)	2,39 (0,13)	0,350	(-0,09; 0,22)
PE (%)				
média (DP)	4,59 (3,52)	4,94 (4,11)	0,869	(-3,79; 3,10)
Ganho absoluto (%)				
média (DP)	1,71 (0,28)	1,66 (0,12)	0,614	(-0,14; 0,23)

ICTP = intervenção coronária transluminal percutânea; DRI = diâmetro de referência interpolado; DLM = diâmetro luminal mínimo; PE = porcentual de estenose.

3.7 Análise pela angiografia coronária quantitativa intrastent aos 08 meses

Variáveis angiográficas intrastent no seguimento tardio (08 meses), analisadas pela ACQ *off line* e com os resultados expostos na Tabela 9, evidenciam diferenças significativas entre os grupos no tocante à capacidade de manter os resultados obtidos e registrados na avaliação imediatamente após o procedimento, quais sejam, DLM (SF = $2,19 \pm 0,19$ mm vs SNF = $1,42 \pm 0,81$ mm, $p = 0,008$), PE (SF = $10,7 \pm 3,95$ % vs SNF = $39,89 \pm 30,89$ %, $p = 0,007$). Estes resultados se refletem na comparação de PLT entre os grupos, objetivo primário deste estudo, que foi significativamente menor no grupo com SF (SF = $0,25 \pm 0,16$ mm vs SNF = $0,97 \pm 0,76$ mm, $p = 0,008$).

Tabela 9 – Variáveis da angiografia coronária quantitativa intrastent aos 08 meses

Variáveis	SF (n = 12)	SNF (n = 12)	P	IC (95%)
DRI (mm) – 8 meses				
média (DP)	2,44 (0,19)	2,24 (0,42)	0,153	(-0,08; 0,47)
DLM (mm) – 8 meses				
média (DP)	2,19 (0,19)	1,42 (0,81)	0,008	(0,14; 0,19)
PE (%) – 8 meses				
média (DP)	10,70 (3,95)	39,89(30,89)	0,007	(-0,24; -1,29)
PLT (mm)				
média (DP)	0,25 (0,16)	0,97 (0,76)	0,008	(-1,19; -0,22)

DRI = diâmetro de referência interpolado; DLM = diâmetro luminal mínimo; PE = percentual de estenose; PLT = perda luminal tardia.

3.8. Angiografia coronária quantitativa: demonstração de variabilidades individuais ao longo do estudo

As variações individuais do percentual de estenose e o DLM, ao longo do tempo, nos dois braços de tratamento, encontram-se demonstradas nas figura 6 e 7, respectivamente. Nota-se que estes dados angiográficos são muito semelhantes entre os grupos no pré e pós-procedimento imediato. De forma diversa, na evolução tardia, observa-se que no grupo com SF os resultados são mais preservados e tem distribuição mais homogênea que no grupo com a versão não farmacológica do stent Sparrow[®].

Figura 6 - Demonstração da variação individual do percentual de estenose pré e pós-procedimento e aos oito meses de evolução nos dois grupos de tratamento (stent Sparrow[®] farmacológico vs stent Sparrow[®] não farmacológico), evidenciando a maior dispersão e perda de resultado no grupo com stent não farmacológico no seguimento tardio.

Figura 7 - Demonstração da variação individual do DLM (diâmetro luminal mínimo) pré e pós-procedimento e aos oito meses de evolução nos dois grupos de tratamento (stent Sparrow[®] farmacológico vs stent Sparrow[®] não farmacológico), evidenciando menor dispersão e perda de resultado no grupo com a versão farmacológica no seguimento tardio.

Da análise do percentual de estenose tardio, constata-se, ainda que quatro (33%) pacientes no grupo com SNF apresentaram

reestenose binária (porcentual de estenose maior que 50% no seguimento tardio), ocorrência essa não registrada no grupo com SF.

3.9 Angiografia coronária quantitativa: análise dos 05 mm proximais e distais ao stent

A análise dos 05 mm proximais e distal ao stent imediatamente após o implante do stent e aos oito meses, com resultados na Tabela 9, não evidenciou diferença significativa entre os grupos quanto a DLM e PE, resultando em PLT também sem diferença significativa.

Tabela 10 – Angiografia coronária quantitativa nos 05 mm proximais e distais ao stent imediatamente após o implante e aos 08 meses

Variáveis	SF (n = 12)	SNF (n = 12)	p	IC (95%)
DLM (mm) – imediato				
Proximal - média (DP)	2,49 (0,18)	2,43 (0,20)	0,491	(-0,11; 0,23)
Distal - média (DP)	2,51 (0,18)	2,45 (0,20)	0,474	(-0,11; 0,23)
PE (%) – imediato				
Proximal - média (DP)	3,62 (2,77)	3,58 (2,07)	0,971	(-2,11; 2,19)
Distal - média (DP)	2,91 (2,92)	2,88 (1,99)	0,980	(-2,16; 2,21)
DLM (mm) – 08 meses				
Proximal - média (DP)	2,21 (0,26)	1,74 (0,79)	0,075	(-0,05; 0,98)
Distal - média (DP)	2,31 (0,28)	1,90 (0,74)	0,104	(-0,094; 0,89)
PE (%) – 08 meses				
Proximal - média (DP)	9,41 (7,40)	23,28 (30,72)	0,144	(-33,19; 5,46)
Distal - média (DP)	4,19 (1,50)	16,32 (27,12)	0,154	(-29,37 – 5,12)
PLT (mm)				
Proximal – média (DP)	0,28 (0,19)	0,69 (0,67)	0,064	(-0,84 – 0,028)
Distal – média (DP)	0,17 (0,17)	0,54 (0,65)	0,080	(-0,80 – ,052)

DLM = diâmetro luminal mínimo; PE = porcentual de estenose; PLT = perda luminal tardia.

Apesar desta análise de segmentos proximal e distal ao stent não evidenciar diferenças significativas entre os grupos, observou-se uma tendência de PLT maior no grupo com SNF em comparação ao grupo com SF, mais marcadamente no segmento proximal.

Na figura 08, observa-se o exemplo de um caso de paciente do estudo nos 03 momentos de análise pela angiografia.

Figura 8 – Imagens de angiografia nos 03 momentos de análise: (A) Imediatamente antes da ACTP; (B) Imediatamente após a ACTP; (C) Aos 8 meses.

3.10 Análise pela ultrassonografia intracoronária

Dos 24 pacientes do estudo, 18 (75%) tiveram registros de imagens deUSIC, mas em apenas 08 pacientes (33,3%) essa avaliação foi completa, gerando imagens de corridas deUSIC, imediatamente após e aos 08 meses, de qualidade adequada para análise.

Dificuldades técnicas na progressão do cateter deUSIC até um ponto adequado além do stent (incluindo os 05 mm distais ao mesmo, para contemplar todo segmento de interesse) restringiram a coleta da informações deste modo de avaliação previsto no estudo,

impossibilitando uma disponibilização plena de informações, de forma diversa ao que ocorreu na ACQ.

Apesar disto, observou-se que o stent autoexpansível apresentou aumento de volume ao longo do tempo de 14,8% no grupo com SF e de 2,5% no grupo com SNF (ver Tabela 11). A figura 7 (A e B), mostra as análises de imediato e aos oito meses, respectivamente, de um mesmo paciente do grupo com SF, e destaca a propriedade de expansão do stent ao longo tempo.

Não se observou haste má aposta neste grupo de pacientes.

Tabela 11 – Resultados da ultrassonografia intracoronária nos pacientes deste estudo imediatamente após o implante do stent e aos 8 meses: volumes

Variáveis	SF (n = 4)	SNF (n = 4)	p	IC (95%)
Volumes (mm³)				
média (DP)				
VL - imediato	110,63 (32,93)	93,88 (33,39)	0,502	(-40,63 ; 70,13)
VL - 08 meses	108,13 (39,66)	80,25 (44,87)	0,374	(-43,08; 98,83)
VS - imediato	109,85 (33,42)	97,8 (30,95)	0,616	(-43,68; 67,78)
VS - 08 meses	126,1 (45,05)	100,23 (58,0)	0,611	(-67,83; 105,93)
VHNI (mm³)				
média (DP)	17,98 (10,25)	27,33 (13,32)	0,309	(-29,93; 11,23)
VO (%)				
média (DP)	14,0% (3,1%)	26,0 % (9,9%)	0,054	(-25,08; 2,89)

VL = volume do lumen; VS = volume do stent; VHNI = volume de hiperplasia neointimal; VO = volume de obstrução.

Figura 9 - (A) USIC imediatamente após o procedimento; (B) USIC aos oito meses. Nos 02 momentos são analisados, com o programa EchoPlaque, a cada milímetro, áreas da luz, do stent e do vaso. Na parte inferior de (A) e (B), demonstração gráfica das medidas de área ao longo do stent. Em vermelho: área do vaso; em amarelo: área do lumen; em verde: área do stent. Nota-se que em (A), avaliação inicial, as áreas de lumen e stent são iguais; em (B), avaliação tardia, houve um incremento na área do stent em relação a (A), decorrente a expansão do stent, e as áreas de lumen e stent já são diferentes em decorrência da formação de neoíntima.

3.11 Resultados clínicos no seguimento tardio

Até 12 meses de evolução não houve perda de seguimento dos pacientes. Todos os pacientes fizeram uso da terapia antiplaquetária dupla ao longo do estudo, conforme previsto por protocolo. Não houve registro de óbito, infarto não-fatal e nem necessidade de cirurgia de revascularização miocárdica. Embora quatro pacientes tenham apresentado reestenose binária no grupo com SNF, a tradução clínica deste achado resultou em nova ACTP em apenas 03 pacientes. Especificamente, o paciente que apresentou reestenose oclusiva, pela boa evolução, foi mantido em tratamento clínico.

Evento clínico compatível com trombose intrastent não foi observado em nenhum dos grupos no período de seguimento.

Os resultados deste seguimento tardio estão expostos na Tabela 12.

Tabela 12 – Resultados do acompanhamento clínico até 12 meses de evolução nos 24 pacientes deste estudo, de acordo o tipo de stent implantado.

Variáveis	SF	SNF	p
ECAM	0	3 (25 %)	0,217
Óbito	0	0	-
Infarto não fatal	0	0	-
RLA	0	3 (25 %)	0,217
Cirurgia de RM	0	0	-
ICP	0	3 (25 %)	0,217
Total de eventos	0	3 (25 %)	0,217
Sobrevivência livre de RLA	12 (100%)	9 (75 %)	0,217
Sobrevivência livre de ECAM	12 (100%)	9 (75 %)	0,217

ECAM = eventos cardíacos adversos maiores; RLA = revascularização da lesão-alvo; RM = revascularização miocárdica; ICP = intervenção coronária percutânea; n= número.

4. DISCUSSÃO

4.1. A relevância deste estudo

Este estudo representa a primeira experiência clínica com um SAE farmacológico em vasos de fino calibre.

As lesões em vasos de fino calibre representam 40% a 50% da população de pacientes submetidos a ACTP. Este subgrupo, mesmo tendo sido fortemente beneficiado com o advento dos stents farmacológicos, ainda carrega um maior risco de reestenose e falência do vaso alvo, quando comparado os casos de ACTP em vasos de calibre maior^{100,101}.

4.2 A contextualização dos resultados deste estudo

Este estudo foi realizado numa coorte de pacientes com lesões em vasos de fino calibre ($\leq 2,75$ mm) e submetidos à ACTP, divididos em dois grupos de acordo o tipo de stent implantado. Um grupo foi tratado com versão farmacológica do stent da Sparrow[®] e o outro com a versão não farmacológica do mesmo tipo de stent. No acompanhamento de oito meses a PLT, objetivo primário do estudo, avaliada pela ACQ, foi significativamente menor no grupo com SF. No grupo com stent farmacológico não ocorreu reestenose binária intrastent e nem nos cinco milímetros proximais e distais. No grupo com SNF houve quatro (33,3 %) casos de reestenose binária e dois

(16%) pacientes foram submetidos a RLA. Não houve registro de óbito, infarto ou cirurgia de revascularização miocárdica nos pacientes do estudo.

Os pacientes da coorte deste estudo também fazem parte de um estudo maior, o CARE II¹⁰², multicêntrico, com inclusão de maior número de pacientes e cujos resultados iniciais apresentados no congresso do TCT de 2010, mostraram dados semelhantes aos aqui encontrados e que serão detalhados nesta discussão.

4.2.1 A avaliação intrastent e dos bordos pela ACQ

Os stents de metal puro, ao eliminarem o recolhimento elástico, mostraram significativo impacto nas taxas de reestenose em comparação ao uso isolado do balão nos procedimentos de ACTP, inclusive em pacientes com vasos de diâmetro menor que 03 mm, conforme demonstrado em meta-análise de Agostoni *et al*²³. Neste cenário, no entanto, mesmo determinando uma significativa redução na taxa de RLA (redução de 24% com o emprego de stent em comparação ao balão), os vasos de calibre menor que 03 mm continuaram representando um problema de grande magnitude, com porcentual de RLA de 15,5%⁸⁵⁻⁹⁷.

Estes resultados melhoraram de forma significativa com a introdução dos stents farmacológicos^{25,29}. As taxas de RLA passaram para cerca de 10% com emprego dos vários stents farmacológicos, o que ainda é elevado quando comparado com subgrupos de lesões de

menor complexidade. Chama atenção a não uniformidade da resposta com os diferentes stents farmacológicos, com taxas de RLA relativamente menores com os SFE ou SFS (3% - 7%)⁴⁹, em comparação com os SFP ou SFZ (8% - 13%). Além disso, os estudos com SFE e SFS tem, invariavelmente, exibido menores taxas de PLT (0,14 $\pm$ 0,41 mm para SFE, no SPIRIT III, e 0,16 $\pm$ 0,30 mm para SFS)^{34, 75}, do que os estudos com SFP ou SFZ (0,67 $\pm$ 0,49 mm para SFZ e 0,42 $\pm$ 0,50 mm para SFP, no estudo ENDEAVOR IV)⁹⁸, sendo a PLT um marcador bem estabelecido para discriminação entre os diferentes tipos de stent⁹⁹.

Neste estudo, que testou o SF Sparrow[®] da Cardiomind, em comparação com sua versão não farmacológica, em pacientes com lesões em vasos com diâmetro de referência $\leq$ 2,75 mm (SF = 2,46 $\pm$ 0,24 mm vs SNF = 2,42 $\pm$ 0,21 mm, p = 0,68), foi observado que o SF da Sparrow[®] foi mais eficaz em manter os bons resultados obtidos de imediato. Isso está demonstrado nas aferições aos 08 meses de DLM (SF = 2,19 $\pm$ 0,19 mm vs SNF = 1,42 $\pm$ 0,81 , p = 0,008) e PE (SF = 10,7 $\pm$ 3,95% vs SNF = 39,89 $\pm$ 30, , p = 0,007), dados que se refletem no objetivo primário do estudo, a comparação de PLT entre os grupos, que foi significativamente menor no grupo com SF (SF = 0,25 $\pm$ 0,15 mm vs SNF = 0,97 $\pm$ 0,76 , p = 0,008). Houve, portanto, uma redução porcentual na PLT com o SF, na comparação entre os

grupos, de 74%, destacando-se, ainda, a homogeneidade entre os valores individuais no grupo com SF, o que é evidenciado pela pequena variação no desvio padrão (SF = 0,15 mm vs SNF 0,76 mm). Esses resultados são referentes ao seguimento intrastent e são plenamente compatíveis com os dados descritos no parágrafo anterior, sobre os stents farmacológicos em vasos de pequeno calibre.

Na Tabela 13 é destacada uma comparação de outros estudos com stent farmacológico de primeira geração (Cypher®) com os resultados nos grupos de SF Sparrow® desse estudo e do CARE II, com destaque para PLT, que atingiu valores equivalentes aos outros estudos, mesmo com alto percentual de pacientes com diabetes mellitus encontrado no grupo de SF.

Tabela 13 - Variáveis clínicas e angiográficas entre os diferentes estudos que avaliaram próteses com sirolimus em pacientes com vasos pequenos.

Estudo Variáveis	CARE II	SIRIUS (vasos pequenos)	Devito	C- SIRIUS	SES- SMART	SF neste estudo
Diabetes	35 %	27 %	40 %	24 %	19 %	42 %
Variáveis angiográficas						
DR (mm) (DP)	2,26 (0,28)	2,28 (0,22)	2,44 (0,02)	2,65 (0,30)	2,22 (0,29)	2,46 (0,24)
Extensão (mm) (DP)	14,47	-	13,75 (0,92)	14,5 (6,3)	13,01 (6,53)	15,29 (5,55)
PLT intrastent (mm) (DP)	0,29 (0,45)	0,16 (0,38)	0,25 (0,03)	0,12 (0,37)	0,16 (0,38)	0,25 (0,03)
Reestenose intrastent	6,7 %	1,8 %	0,0 %	0,0 %	4,9 %	0,0 %

DR: diâmetro de referência; DP: desvio padrão; PLT: perda luminal tardia; SF: stent farmacológico

Na Tabela 14 os resultados de PLT dos grupos com e sem stent farmacológico deste estudo estão expostos ao lado de resultados equivalentes de outros estudos e demonstram o padrão de resposta semelhante entre eles.

Tabela 14 – Perda luminal tardia intrastent: resultados de plataformas farmacológicas e não farmacológicas

Estudo	Autor (referência)	Tamanho da amostra	Tempo da avaliação tardia	SNF PLT (mm)	SF (Família Limus) PLT (mm)
SISCA	Moer (88)	145	6 meses	0,54	ND / NA
SISA	Doucet (89)	351	6 meses	0,89	ND / NA
ISAR-SMART	Kastrati (85)	4404	7 meses	0,76	ND / NA
SES-SMART	Ardissino (75)	257	8 meses	0,69	0,16
SIRIUS	Moses (76)	1058	9 meses	1,00	0,17
RAVEL	Morice (24)	238	6 meses	1,00	-0,01
ENDEAVOR II	Fajadet (44)	1197	9 meses	1,09	0,62
ESTE ESTUDO	-	24	8 meses	0,97	0,25

SNF: stent não farmacológico; SF: stent farmacológico; PLT: perda luminal tardia.

Consequência do poder supressor de formação de neointima, não houve ocorrência de reestenose binária intrastent e nem de RVA no grupo com SF da Sparrow®.

No estudo SIRIUS⁷⁶, devido à maior taxa de reestenose no grupo de tratamento com stent de metal puro nos vasos de menor diâmetro, o subconjunto dos pacientes com o stent Cypher teve a maior vantagem incremental em relação à reestenose intrastent. No entanto, as taxas de reestenose no segmento de stent (stent + margens) dos vasos de pequeno calibre (diâmetro médio de 2,3 mm) foi de 16,4 %, devido ao significativo número de falhas nas bordas do stent expansível por balão. Este resultado, embora não reflita a realidade gerada pelo conjunto de estudos com os stent farmacológicos, destaca a importância da adoção de uma técnica de implante de stent que minimize o trauma perilesional, aliado à escolha do comprimento adequado do stent para cobrir completamente o segmento vascular alvo do tratamento.

No presente estudo, com relação às análises dos bordos (05 mm proximais e distais ao stent) não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, aos oito meses, quanto ao PE (no bordo proximal: SF = $9,41 \pm 7,40\%$ vs SNF = $23,28 \pm 30,72\%$, $p = 0,14$; no bordo distal: SF $4,19 \pm 1,50\%$ vs SNF = $16,32 \pm 27,12\%$, $p = 0,15$) e PLT (no bordo proximal: SF = $0,28 \pm 0,19$ mm vs SNF = $0,69 \pm 0,67$ mm, $p = 0,064$; no bordo distal: SF $0,17 \pm 0,17$ vs SNF = $0,54 \pm 0,65$ mm, $p = 0,08$), notando-se uma tendência a maior PE e PLT nos segmentos proximais em ambos os grupos. Não ocorreu reestenose binária nos bordos no grupo de pacientes com SF, diferentemente do relato do estudo SIRIUS, acima descrito. Isso pode estar relacionado

com a técnica de implantação do sistema de stent Sparrow[®], que minimiza as chances de barotrauma nos bordos do stent. No grupo com SNF, dois (16%) casos de reestenose binária, ambos envolvendo o bordo proximal, estão registrados, mas não de forma isolada e, sim, refletindo processo de reestenose proliferativa, portanto associada à indesejada proliferação de neointima intrastent.

Na interpretação da importância do resultado da PLT de 0,25 mm no grupo com stent Sparrow[®] farmacológico encontrada no presente estudo, faz-se necessário o entendimento da correlação entre PLT, reestenose binária e RLA ou eventos clínicos maiores como morte, infarto.

A correlação da PLT (variável contínua) com reestenose binária (variável categórica) não é linear. Com a observação dos inúmeros estudos que avaliaram estratégias de redução da reestenose, notou-se que uma PLT 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 PLT se situam acima de 0,30mm. Ainda, quando a PLT for maior que 0,60mm, há poucos indícios de algum efeito de proteção farmacológica contra a reestenose. Isto explica porque os stents com sirolimus (RAVEL⁸³, $PLT = 0,001 \pm 0,33$ mm) e paclitaxel (TAXUS II¹⁰², $PLT = 0,31 \pm 0,38$ mm) com diferentes graus de supressão da hiperplasia intimal, não produziram resultados com diferenças significativas em relação a RLA ou RVA^{36,75,101,110-112}. A

PLT abaixo de 3,0 mm encontrada neste estudo, situa-se, portanto, numa faixa ideal e com potencial para confirmar repercussão positiva em termos clínicos numa amostra maior de pacientes. A tradução deste raciocínio pode estar refletida no resultado clínico deste estudo, com evolução de oito meses livre de ECAM no grupo com SF, e está ratificada nos resultados do estudo CARE II, descritos a seguir.

O estudo CARE II¹⁰², prospectivo, multicêntrico, randomizado, com critérios de inclusão semelhantes aos do nosso estudo, e, inclusive, incluindo os pacientes desta coorte, envolveu 137 pacientes em três grupos, comparando o SF da Sparrow[®] (grupo 1) com o SNF da Sparrow[®] (grupo 2) e o stent de meta puro expansível por balão Driver[®] / Microdriver[®] (grupo 3). O objetivo primário foi avaliação da PLT aos oito meses pela USIC. 35% dos pacientes eram diabéticos, a extensão da lesão foi de 14,47 mm e o diâmetro médio dos vasos foi de $2,26 \pm 0,28$ mm. Aos oito meses foi observada PLT significativamente menor com grupo com stent farmacológico (no grupo com SF Sparrow[®] de $0,29 \pm 0,45$ mm, no grupo com SNF Sparrow[®] de $0,86 \pm 0,54$ mm e no grupo com o stent Driver[®] / Microdriver[®] de $0,99 \pm 0,45$ mm). A reestenose binária foi de 6,7%, 45,32% e 44,0%, respectivamente nos grupos 1, 2 e 3. A incidência de ECAM aos 08 meses foi de 6,25% (SF Sparrow[®]), 8,6% (SNF Sparrow[®]) e 16,7% (Driver[®] / Microdriver[®]).

Estes resultados estão em sintonia com outros estudos, onde se

observa que apenas a metade dos pacientes com reestenose binária evoluem para a necessidade de RLA determinada por manifestação clínica ou demonstração objetiva de isquemia. No estudo E-SIRIUS¹¹¹, por exemplo, 42,3% dos pacientes tratados com o SNF apresentaram reestenose; destes, apenas a metade (20,9%) foi referida para revascularização⁹⁷.

Estes dados explicam a importância da avaliação da PLT e de como ela se relaciona com os eventos clínicos. Mostram, também, a coerência dos resultados aqui encontrados e suas potenciais consequências.

4.2.2 A influência da espessura das hastes dos stents nos resultados ACTP em vasos fino calibre e a importância de polímero carreador

Analisando os resultados de ACTP com implante de SNF em 821 pacientes com vasos-alvo com diâmetro de referência < 3,0 mm e divididos em um grupo com o emprego de stent com haste de espessura < 0,10 mm (haste fina) e outro grupo com stent com espessura de haste $\geq$ 0,10 mm (haste espessa), Briguori *et al*¹⁰⁴ observaram taxa de reestenose de 28,5% no grupo com haste fina e de 36,6% no grupo com haste espessa ($p = 0,009$; OR = 1,44, IC 95% de 1,09 a 1,90), e que este efeito só era significativo no subgrupo de pacientes com diâmetro de referência do vaso entre 2,75 mm e 3,0

mm, não havendo diferença em vaso de diâmetro menor.

Brambilla *et al*¹⁰⁵, em um registro italiano, multicêntrico prospectivo, em 143 pacientes com lesões *de novo* em vasos de fino calibre e que foram submetidos a ACTP com o stent SEB MultiLink Rx VISION® com hastes de metal final (0,081 mm), incluindo pacientes com extensão média de lesão de $16,8 \pm 7,1$ mm e DRV de $2,41 \pm 0,16$ mm, observou, aos seis meses de evolução, taxas de 11,6% de ECAM, 2,9% de óbito, 2,9% de infarto do miocárdio e 45,8% de RVA. Este desempenho se aproxima dos resultados com SF.

No âmbito dos SF, no programa TAXUS ATLAS para vasos de fino calibre e lesões longas¹⁰⁶, foram comparados os desempenhos dos SFP de haste fina (0,1 mm ou 0,0038") TAXUS Liberté® 2.25-mm (Boston Scientific; Natick, Massachusetts) e TAXUS Liberté® 38-mm long stent (Boston Scientific; Natick, Massachusetts) com o SFP de geração anterior da mesma companhia, TAXUS Express® (Boston Scientific), com hastes mais espessas (0,13 mm ou 0,0052") e geometria diferente, mas idêntico aos anteriores quanto a polímero, dose de droga e cinética de liberação. Aos 09 meses de evolução foi verificado que o TAXUS Liberté® 2,25mm, comparado com o TAXUS Express®, reduziu a reestenose angiografica de forma significativa aos nove meses (18,5% vs 32,7%, $p = 0,219$) e a RLA em 12 meses (6,1% vs 16,9%, $p = 0,0039$).

Portanto, mesmo com o comprovado e surpreendente desempenho do stent Cypher®, que, montado numa plataforma de stent com haste espessa e tendo como carreador da droga um polímero durável, apresenta excelente poder de redução de PLT, estes resultados com os stents farmacológicos no programa TAXUS, comprovam que no âmbito dos stents farmacológicos, a espessura das hastes ainda persiste como um problema a ser considerado na confecção de novos modelos de stent.

Neste cenário, os stents da Sparrow®, dedicados a vasos de fino calibre, apresentam-se com qualidades incontestáveis.

Com uma primeira versão com espessura de haste 0,0024" (0,06 mm), testada no estudo CARE I, em 22 pacientes, foi relatada ocorrência de ECAM de 9,5% em 24 meses de acompanhamento, e PLT de $0,73 \pm 0,57$ mm aos seis meses.

A segunda versão foi avaliada neste estudo e no estudo CARE II, e representa conjunto composto de stent autoexpansível de nitinol, com desenho de células fechadas e espessura de haste de 67 µm (contra 140 µm do Cypher® e 132 µm do Taxus®), montado em uma plataforma que funciona com fio-guia 0,014". Em matriz de copolímero biodegradável de ácido poliláctico SynBiosys™ (PLA), o agente antiproliferativo sirolimus é combinado à plataforma na dose de 6 µg/m (dose 40% menor que a do stent Cypher®). A matriz de copolímero acrescenta apenas 8 µm à espessura da haste. O resultado é um conjunto de baixíssimo perfil já descrito e demonstrado.

A despeito da grande eficácia dos SF frente aos SNF, permanecem questionamentos sobre a segurança a longo prazo com estes dispositivos, incluindo hipersensibilidade localizada, disfunção endotelial persistente no leito vascular adjacente e trombose tardia¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Embora o mecanismo exato destas reações patológicas não tenha sido completamente elucidado, é muito provável que elas estejam relacionadas com a presença de polímeros duráveis, representando um desencadeador e perpetuador de inflamação, que, em última análise, retarda o processo de reendotelização¹¹⁰. Aqui, mais uma vez, o stent farmacológico da Sparrow[®] se apresenta com característica favorável, por utilizar polímero bioabsorvível.

4.2.3 O aumento do volume do stent autoexpansível Sparrow[®] ao longo do tempo

Na avaliação pela USIC no nosso estudo, foi observado aumento do volume do stent ao longo do tempo, mais evidente no grupo com SF (14,8%) que no grupo com SNF (2,5%).

No estudo CARE II está mesma tendência foi observada, com aumento do VS de 15% no grupo com SF Sparrow[®], 9% no grupo com SNF Sparrow[®] e diminuição de 1% no grupo com o SEB e não farmacológico.

Em todos os estudos com o stent SAE da Sparrow[®], tanto pré-clínicos e clínicos, de modo consistente, foi observado aumento do VS

ao longo do tempo.

No nosso estudo e no CARE II¹⁰², os primeiros relatos da experiência com o stent Sparrow[®] da Cardiomin[®], na versão farmacológica, essa expansão de VS também foi observada, com a particularidade de ter sido mais intensa, nos dois estudos, nos grupos com a versão farmacológica, o que representa um fato novo, necessitando de investigação adicional. Uma possível explicação, poderia ser a ação sinérgica da força mecânica de expansão contínua do SAE, consequência da propriedade termoelástica do nitinol, com a ação antiproliferativa do fármaco, gerando uma capacidade de remodelamento positiva mais intensa do que a observada com o emprego da mesma plataforma na sua versão não farmacológica.

Estas características favoráveis do sistema de implantação do SF autoexpansível Sparrow[®], quais sejam, haste fina, polímero bioabsorvível, droga antiproliferativa da família *limus*, propriedade de expansão adicional ao longo do tempo e técnica implantação que minimiza o trauma de bordo, podem estar na raiz do seu bom desempenho demonstrado no nosso estudo e ratificado pelos resultados do estudo CARE II.

4.3 As limitações deste estudo

Uma importante limitação deste estudo foi o número reduzido de pacientes incluídos. Questões logísticas referentes à disponibilidade

das endopróteses estiverem no cerne deste problema. Embora tenham sido incluídos pacientes em número suficiente para avaliação do objetivo primário, raciocínios não inferenciais sobre aspectos clínicos dos resultados não são possíveis com este tamanho de amostra. Mesmo com a randomização, que evita o viés de seleção, não se pode assegurar a extrapolação para a população geral dos aspectos clínicos incidentes na população deste estudo.

Após a randomização, a ACTP era realizada com o operador tendo conhecimento sobre o tipo de stent implantado. Isto eliminou o caráter cego da avaliação. Amenizando este aspecto, ressalto que a análise dos resultados por meio da ACQ e da USIC, com medidas quantitativas e objetivas, foram realizadas no laboratório do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, com reconhecida experiência e confiabilidade nesta área, e de forma cega.

Outro aspecto limitante neste estudo esteve relacionado com a USIC, importante instrumento de análise de resultados objetivos relacionados a aspectos mecânicos e, por conseguinte, do desempenho do dispositivo. Em apenas 33% dos pacientes incluídos foram obtidos dados de USIC de forma plena (imediatamente após o implante e aos 08 meses), que possibilitaram análise comparativa, o que comprometeu qualquer conclusão baseada neste instrumento de avaliação, observando-se, apenas, a consistente expansão ao longo do tempo, com tendência a ser mais intensa no grupo com stent farmacológico. De uma forma geral, este não é um problema exclusivo

deste estudo. Em outros estudos com avaliação de ACQ e USIC, taxas de obtenção de dados da USIC de menos de 70% dos casos com dados adequadamente registrados pela ACQ. No nosso estudo pode ter contribuído para esta baixa taxa de realização da USIC, a seleção dos pacientes que incluiu vasos verdadeiramente de fino calibre, o que por si só, já representa obstáculo ao emprego universal da USIC, e, com frequência, lesões em segmentos mais distais do vaso, outro aspecto limitante. Estes fatores encontram ainda outro agravante no protocolo do estudo, que não considerou como restrição para inclusão nenhum aspecto relacionado à tortuosidade do vaso ou calcificação, o que pode ter limitado ainda mais a possibilidade técnica de realização da USIC. Ressalte-se que, em função desta dificuldades, a realização da ultrassonografia foi deixada a critério do operador. Com relação ao dispositivo de liberação em particular, dois aspectos podem ter contribuído para o baixo emprego da USIC, quais sejam: (1) o fio guia do sistema de liberação Sparrow[®], embora adequado para acomodar o stent autoexpansível e carregá-lo até a lesão, servindo inclusive como guia para a pré-dilatação, nem sempre se revelou adequado para suportar e guiar o deslocamento do cateter de USIC até a área de interesse; (2) considerando que, de imediato, o stent ainda não atingia o seu potencial de expansão, uma possível restrição de luminal numa fase muito precoce poder ter funcionado com uma dificuldade adicional à realização da USIC.

4.4 Implicações clínicas

Em nosso estudo, observou-se significativa redução da PLT intrastent com o SF Sparrow® em comparação com a versão não farmacológica do mesmo stent. A intensidade desta resposta, gerou valor absoluto de PLT no grupo com o SF Sparrow®, que coloca este no mesmo patamar de outros stent farmacológicos considerados eficazes neste atributo, inferindo-se desta forma, potencial de impacto clínico favorável no longo prazo com relação a eventos clínicos relacionados com falência do vaso-alvo.

Os pacientes aqui incluídos, também fazem parte de um estudo multicêntrico em andamento, o estudo CARE II, que também avaliou os stents Sparrow®, farmacológico e não-farmacológico e incluiu, ainda, um grupo tratado com stent de metal puro expansível por balão. Envolvendo uma coorte maior de pacientes, o CARE II terá maior chance de gerar conclusões objetivas com relação aos resultados clínicos no longo prazo.

O nosso estudo, sendo a descrição da primeira experiência com este tipo de dispositivo na versão farmacológica, serviu para evidenciar a segurança do seu emprego, pois não foram relatados casos de óbito, infarto ou trombose no vaso alvo. Serviu, ainda, para documentar a

eficácia do dispositivo na versão farmacológica (grupo SF), pela comprovação do poder de supressão de formação de neoíntima neste grupo em comparação com a mesma plataforma sem eluição de sirolimus (grupo SNF). Estes resultados pavimentam o caminho para que a plataforma farmacológica do stent Sparrow[®], possa ser testada em populações maiores e frente a outros stents farmacológicos, neste universo de pacientes.

Após estes resultados, torna-se possível a realização de novos estudos que possam explorar e definir potenciais impactos clínicos de vantagens teóricas derivadas de propriedades mecânicas ímpares deste dispositivo, na sua versão farmacológica, em comparação com os stent farmacológicos expansíveis por balão, quais sejam:

- O stent Sparrow[®], na versão farmacológica combina a segurança e o poder supressor da ação do fármaco, conforme demonstrado neste estudo, com a propriedade de expansão ao longo do tempo. Essa propriedade diminui as chances de expansão inadequada de hastes o que, potencialmente, aumenta a segurança e assegura o contato da droga com a parede dos vasos. Estudo comparativo com stent farmacológico expansível por balão, com emprego, inclusive da tomografia de coerência óptica ajudaria na definição deste aspecto;
- A utilização de polímero biodegradável na plataforma do stent farmacológico Sparrow[®], que tem hastes mais finas que os stents expansíveis por balão e a comprovação de sua adequada

expansão, sem encontro de má aposição de hastes, nem de imediato, nem no longo prazo (oito meses), associada a não ocorrência de ECAM neste grupo no acompanhamento de oito meses, abre a possibilidade de estudos que suportem o emprego de terapia antiplaquetária dupla por um período mais curto;

- As características acima descritas, especialmente a propriedade de autoexpansão, criam a possibilidade de execução de uma técnica de implante que, bem conduzida, elimina a necessidade de alta pressão após o implante do stent e o trauma de bordo do stent. Este cenário, associado aos achados de segurança e eficácia demonstrados neste estudo, autorizam a realização de estudos que analisem os impactos nos segmentos de bordo dos stent;
- Por último e considerando o grande universo de pacientes com lesões em vasos de fino calibre, com o menor perfil entre todos os stents, no âmbito da utilização de stents farmacológicos, está criada a base para a realização de estudos com desenho adequado, que permitam verificar se o emprego desta plataforma, com poder de inibição de formação de neoíntima semelhante aos stents já disponíveis, mas com melhor potencial de navegabilidade, resultará em uma maior abrangência na indicação de tratamento de pacientes com doença aterosclerótica obstrutiva em vaso de fino calibre, sintomática ou com isquemia objetivamente documentada.

5 Conclusões

5. CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo permitem concluir:

1. Em pacientes submetidos à angioplastia transluminal percutânea em artérias coronárias naturais com diâmetro de referência $\leq 2,75$ mm, o emprego do stent farmacológico autoexpansível Sparrow[®], em comparação com a versão não farmacológica do mesmo stent, resultou em significativa redução de perda luminal tardia (no período de oito meses após o procedimento índice).

2. As medidas angiográficas referentes ao resultado imediato do procedimento (porcentual de estenose, diâmetro mínimo da luz e ganho luminal agudo) foram satisfatórias em ambos os grupos e sem diferenças estatísticas entre elas.

3. As medidas angiográficas referentes ao impacto do tratamento com o stent farmacológico Sparrow[®], nos segmentos de 05 mm proximais e distais, evidenciaram manutenção dos resultados aos 08 meses em comparação aos resultados imediatos (diâmetro luminal mínimo e porcentual de estenose), documentando, assim, a ausência de efeitos angiográficos desfavoráveis nos bordos dos stents neste grupo de pacientes.

4. Na análise pela ultrassonografia intracoronária foi detectado aumento do volume de stent ao longo do tempo, não significativo, porém mais marcante no grupo com stent farmacológico.

5. A boa evolução clínica em 12 meses de acompanhamento, sem ocorrência de morte, infarto ou trombose intrastent apontam para a segurança no uso do stent farmacológico Sparrow[®], em procedimento de angioplastia coronária transluminal percutânea em vaso de fino calibre.

Anexo - Relação dos 24 casos do estudo, discriminando o número de pacientes (N), o tipo de tratamento (1 = SF Sparrow® e 2 = SNF Sparrow) e as seguintes variáveis angiográficas quantitativas: diâmetro de referência interpolado (DRI), diâmetro mínimo da luz pré- procedimento imediato (DMLpré), pós-procedimento imediato (DMLpós), ganho agudo (GA), diâmetro mínimo da luz tardio (DML), perda luminal tardia (PLT)

N	GRUPO	DRI (mm)	DLM Imediato Pre (mm)	DLM Imediato Pos (mm)	GA (mm)	DLM Tardio (mm)	PLT (mm)
1	1	2,59	0,48	2,79	2,31	2,58	0,21
2	1	2,30	0,75	2,44	1,69	2,44	0,00
3	1	2,34	0,72	2,34	1,62	2,08	0,26
4	1	2,48	0,73	2,50	1,77	2,19	0,31
5	1	1,94	0,42	2,17	1,75	2,05	0,12
6	1	2,42	0,74	2,33	1,59	2,07	0,26
7	1	2,72	0,83	2,70	1,87	2,14	0,57
8	1	2,62	1,09	2,27	1,18	2,24	0,03
9	1	2,37	0,8	2,33	1,53	2,12	0,21
10	1	2,79	0,99	2,76	1,77	2,40	0,36
11	1	2,48	0,78	2,41	1,63	2,02	0,39
12	1	2,44	0,74	2,31	1,57	1,98	0,33
13	2	2,49	0,96	2,45	1,49	1,74	0,71
14	2	2,25	0,62	2,27	1,65	0,72	1,55
15	2	2,50	0,80	2,54	1,74	2,31	0,23
16	2	2,29	0,75	2,43	1,68	0,60	1,83
17	2	2,74	1,01	2,61	1,60	2,40	0,21
18	2	2,28	0,65	2,27	1,62	0,26	2,01
19	2	2,71	0,95	2,53	1,58	1,87	0,66
20	2	2,57	0,65	2,37	1,72	1,58	0,79
21	2	2,11	0,62	2,28	1,66	1,80	0,48
22	2	2,56	0,52	2,46	1,94	1,76	0,70
23	2	2,37	0,55	2,30	1,75	0,00	2,30
24	2	2,12	0,67	2,18	1,51	2,06	0,12

6. REFERÊNCIAS

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. 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. 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

10. 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, Shaknovich 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.

11. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;138:777-786.

12. Baim DS, Cutlip DE, O'Shaughnessy CD, Hermiller JB, Kereiakes DJ, Giambartolomei A, Katz S, Lansky AJ, Fitzpatrick M, Popma JJ, Ho KK, Leon MB, Kuntz RE; NIRVANA Investigators (NIR Vascular Advanced

North American Trial). Final results of a randomized trial comparing the NIR stent to the Palmaz-Schatz stent for narrowings in native coronary arteries. *Am J Cardiol* 2001;87(2):152-6.

13. Baim DS, Cutlip DE, Midei M, Linnemeier TJ, Schreiber T, Cox D, Kereiakes D, Popma JJ, Robertson L, Prince R, Lansky AJ, Ho KK, Kuntz RE; ASCENT Investigators (ACS MultLink Stent Clinical Equivalence in De Novo Lesions Trial). Final results of a randomized trial comparing the MULTI-LINK stent with the Palmaz-Schatz stent for narrowings in native coronary arteries. *Am J Cardiol* 2001;87(2):157-62.

14. Kastrati A, Schomig A, Elezi S, Schuhlen 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(6):1428-36.

15. Kasoaka S, Tobis JM, Akiyama T, Reimers B, Di Mario C, Wong ND, Colombo A. Angiographic and intravascular ultrasound predictors of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(6):1630-5.

16. De Feyter PJ, Kay P, Disco C, Serruys PW. Reference chart derived from post-stent-implantation intravascular ultrasound predictors of 6-

month expected restenosis on quantitative coronary angiography.

Circulation 1999;100(17):1777-83.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. Nikol S, Huehns TY, Hofling B. Molecular biology and post-angioplasty restenosis. *Atherosclerosis* 1996;123:17-31.

21. 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.

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

23. Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, Gasparini GL, Anselmi M, Morando G, Turri M, Abbate A, McFadden EP, Vassanelli C, Zardini P, Colombo A, Serruys PW. Is bare-metal stenting superior to balloon angioplasty for small vessel coronary artery disease? Evidence from a meta-analysis of randomised trials. *Eur Heart J* 2005;26:881-9.

24. Morice MC, Serruys PW, Souza JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346(23):1773-80.

25. 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. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003 ;349(14):1315-23.

26. 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. A polymer-based paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350(3):221.-31.

27. Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT. Coronary-artery stents. *N Engl J Med* 2006;354(5):483-95.

28. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, Colombo A, Schampaert E, Grube E, Kirtane AJ, Cutlip DE, Fahy M, Pocock SJ, Mehran R, Leon MB. Safety and efficacy of sirolimus and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007; 356(10):998-1008.

29. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, Menichelli M, Sabate M, Suttorp MJ, Baumgart D, Seyfarth M, Pfisterer ME, Schomig A. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007;356(10):1030-9.

30. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, Juni P, Raber L, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Tuller D, Seiler C, Roffi M, Corti R, Sutsch G, Maier W, Luscher T, Hess OM, Egger M, Meier B,. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2005;353(7):653-62.

31. Kastrati A, Dibra A, Eberle S, Mehilli J, Suarez de Lezo J, Goy JJ, Ulm K, Schomig A. Sirolimus-eluting stents VS paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trial. *JAMA* 2005;294 (7):819-25.
32. Schomig A, Dibra A, Windecker S, Mehilli J, Suarez de Lezo J, Kaiser C, Park SJ, Goy JJ, Lee JH, Di Lorenzo E, Wu J, Juni P, Pfisterer ME, Meier B, Kastrati A. A meta-analysis of 16 randomizes trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(14):1373-80.
33. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabete M, Sirtor MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, Petronio AS, Nordmann AJ, Diem P, Meier B, Zwahlen M, Reichenbach S, Trelle S, Windecker S, Juni P. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370 (9591): 937-48.
34. Stone GW, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J, Farhat N, Mahaffey, KW, Cutlip DR, Fitzgerald PJ, Sood P, Su X, Lansky AJ. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA* 2008 ;299(16):1903-13.

35. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, Brodie B, Hannan E, Harjai K, Jensen LO, Park SJ, Perry R, Racz M, Saia F, Tu JV, Waksman R, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation* 2009;119:3198–3206.
36. 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.
37. 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. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation* 2004 ;109(16):1942-7.
38. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, O'Shaughnessy CD, DeMaio 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: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294(10):1215-23.

39. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A, Thuesen L, Hauptman K, Marco J, Wijns W, Popma JJ, Koglin J, Russell ME; TAXUS VI Investigators. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation* 2005;112(21):3306-13.

40. Holmes DR Jr, Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Cutlip D, Fitzgerald PJ, Brown C, Fischell T, Wong SC, Midei M, Snead D, Kuntz RE. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation* 2004;109(5):634-40.

41. Popma JJ, Leon MB, Moses JW, Holmes DR Jr, Cox N, Fitzpatrick M, Douglas J, Lambert C, Mooney M, Yakubov S, Kuntz RE; SIRIUS Investigators. Quantitative assessment of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in native coronary arteries. *Circulation* 2004;110(25):3773-80.

42. 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: a randomized trial. *JAMA* 2004;292(22):2727-34.

43. Devito FS, Sousa AG, Feres F, Abizaid AA, Staico R, Mattos LA, Tanajura LF, Abizaid AC, Chaves AJ, Sousa JE. Comparative analysis of intimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent and thin-strut bare-metal stent implantation in small coronary arteries. *Arq Bras Cardiol* 2006;86(4):268-75.
44. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, Kuck KH, Ormiston J, Münzel T, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Bonan R, Kuntz RE; ENDEAVOR II Investigators. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation* 2006 Aug 22;114(8):798-806.
45. Togni M, Eber S, Widmer J, Billinger M, Wenaweser P, Cook S, Vogel R, Seiler C, Eberli FR, Maier W, Corti R, Roffi M, Lüscher TF, Garachemani A, Hess OM, Wandel S, Meier B, Jüni P, Windecker S. Impact of vessel size on outcome after implantation of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: a subgroup analysis of the SIRTAX trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(12):1123-3.
46. Park KH, Park SW, Hong MK, Kim YH, Lee BK, Park DW, Choi BR, Kim MJ, Park KM, Lee CW, Cheong SS, Kim JJ, Park SJ. Comparison

of the effectiveness of sirolimus-and paclitaxel-eluting stents for small coronary artery lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;67(4):589-94.

47. Rodriguez-Granillo GA, Valgimigli M, Garcia-Garcia HM, Ong AT, Aoki J, van Mieghem CA, Tsuchida K, Sianos G, McFadden E, van der Giessen WJ, van Domburg R, de Feyter P, Serruys PW. One-year clinical outcome after coronary stenting of very small vessels using 2.25 mm sirolimus- and paclitaxel-eluting stents: a comparison between the RESEARCH and T-SEARCH registries. *J Invasive Cardiol* 2005;17(8):409-12.

48. Tanimoto S, Daemen J, Tsuchida K, García-García HM, de Jaegere P, van Domburg RT, Serruys PW. Two-year clinical outcome after coronary stenting of small vessels using 2.25-mm sirolimus- and paclitaxel-eluting stents: insight into the RESEARCH and T-SEARCH registries. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69(1):94-103.

49. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, Doostzadeh J, Cao S, Simonton CA, Sudhir K, Lansky AJ, Cutlip DE, Kereiakes DJ; SPIRIT IV Investigators. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;362(18):1663-74.

50. Wykrzykowska JJ, Serruys PW, Onuma Y, de Vries T, van Es GA,

Buszman P, Linke A, Ischinger T, Klauss V, Corti R, Eberli F, Wijns W, Morice MC, di Mario C, van Geuns RJ, Juni P, Windecker S. Impact of vessel size on angiographic and clinical outcomes of revascularization with biolimus-eluting stent with biodegradable polymer and sirolimus-eluting stent with durable polymer the LEADERS trial substudy. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009 (9):861-70.

51. Nogueira EF, Souza AG, Costa RC, Costa Jr R, Moreira A, Costa R, Maldonado G, Campos C, Cano M, Sousa JE. Stents farmacológicos para o tratamento de coronária de fino calibre: experiência muito tardia (até 07 anos) do registro DESIRE. *Rev Bras Cardiol Invas.* 2010;18(3):288-93.

52. Grenadier E, Shofti R, Beyar M, Lichtig H, Mordechowitz D, Globerman O, Markiewicz W, Beyar R. Self-expandable and highly flexible nitinol stent: immediate and long-term results in dogs. *Am Heart J* 1994;128:870-8.

53. Hong MK, Beyar M, Kornowski R, Tio FO, Bramwell O, Leon MB. Acute and chronic effects of self-expanding nitinol stents in porcine coronary arteries. *Coron Artery Dis* 1997;8:45-8.

54. Carter AJ, Scott D, Laird JR, Bailey L, Kovach JA, Hoopes TG, Pierce K, Heath K, Hess K, Farb A, Virmani R. Progressive vascular

remodeling and reduced neointimal formation after placement of a thermoelastic self-expanding nitinol stent in an experimental model.

Catheter Cardiovasc Diagn 1998;(2):193-201.

55. Taylor AJ, Gorman PD, Kenwood B, Hudak C, Tashko G, Virmani R
A comparison of four stent designs on arterial injury, cellular proliferation, neointima formation, and arterial dimensions in an experimental porcine model. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;53(3):420-5.

56. Cilingiroglu M, Elliott J, Patel D, Tio F, Matthews H, McCasland M, Trauthen B, Elicker J, Bailey SR. Long-term effects of novel biolimus eluting DEVAX AXXESS plus nitinol self-expanding stent in a porcine coronary model. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68(2):271-9.

57. Han RO, Schwartz RS, Kobayashi Y, Wilson SH, Mann JT, Sketch MH, Safian RD, Lansky A, Popma J, Fitzgerald PJ, Palacios IF, Chazin-Caldie M, Goldberg S; Stent Comparative Restenosis (SCORES) Trial Investigators. Comparison of self-expanding and balloon-expandable stents for the reduction of restenosis. *Am J Cardiol* 2001;88(3):253-9.

58. Kobayashi Y, Honda Y, Christie GL, Teirstein PS, Bailey SR, Brown CL 3rd, Matthews RV, De Franco AC, Schwartz RS, Goldberg S, Popma JJ, Yock PG, Fitzgerald PJ. Long-term vessel response to a self-

expanding coronary stent: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the ASSURE Trial. A Stent vs. Stent Ultrasound Remodeling Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(5):1329-34.

59. Yu ZX. Yu ZX, Tamai H, Kyo E, Kosuga K, Hata T, Okada M, Nakamura T, Komori H, Tsuji T, Takeda S, Motohara S, Uehata H. Comparison of the self-expanding Radius stent and the balloon-expandable Multilink stent for elective treatment of coronary stenoses: a serial analysis by intravascular ultrasound. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;56(1):40-5.

60. Tanaka S, Watanabe S, Matsuo H, Segawa T, Iwama M, Hirose T, Takahashi H, Ono K, Warita S, Kojima T, Minatoguchi S, Fujiwara H. Prospective randomized trial comparing a nitinol self-expanding coronary stent with low-pressure dilatation and a high-pressure balloon expandable bare metal stent. *Heart Vessels* 2008;23(1):1-8.

61. Miyazawa A, Ako J, Hassan A, Hasegawa T, Abizaid A, Verheye S, McClean D, Neumann FJ, Grube E, Honda Y, Fitzgerald PJ. Analysis of bifurcation lesions treated with novel drug-eluting dedicated bifurcation stent system: intravascular ultrasound results of the AXXESS PLUS trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70(7):952-7.

62. Verheye S, Agostoni P, Dubois CL, Dens J, Ormiston J, Worthley S, Trauthen B, Hasegawa T, Koo BK, Fitzgerald PJ, Mehran R, Lansky AJ.

9-month clinical, angiographic, and intravascular ultrasound results of a prospective evaluation of the Axxess self-expanding biolimus A9-eluting stent in coronary bifurcation lesions: the DIVERGE (Drug-Eluting Stent Intervention for Treating Side Branches Effectively) study. *J Am Coll Cardiol* 2009 24;53(12):1031-9.

63. Hasegawa T, Ako J, Koo BK, Miyazawa A, Sakurai R, Chang H, Dens J, Verheye S, Grube E, Honda Y, Fitzgerald PJ. Analysis of left main coronary artery bifurcation lesions treated with biolimus-eluting DEVAX AXXESS plus nitinol self-expanding stent: intravascular ultrasound results of the AXXENT trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73(1):34-41.

64. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW; Academic Research Consortium. Clinical End Points in Coronary Stent Trials: A Case for Standardized Definitions. *Circulation* 2007;115:2344-51.

65. Chamié D, Costa Jr. JR, Abizaid A, Gottschald MF, Feres F, Mattos LA, Staico R, Costa RA, Siqueira DA, Abizaid A, Tanajura LF, Chaves AJ., Centemero M, Sousa AGMR, Sousa JE. Exequibilidade, Eficácia e Segurança do Sistema de Stent CardioMind™ no Tratamento de Lesões em Vasos de Fino Calibre. Um Estudo Seriado com Angiografia

e Ultra-Som Intracoronário. *Rev Bras Cardiol Invas* 2008;016(2):193-9.

66. Chamié D, Costa JR Jr, Abizaid A, Feres F, Staico R, Devito F, Costa RA, Abizaid A, Tanajura LF, Sousa AG, Fitzgerald PJ, Whitbourn RJ, Sousa JE. Serial angiography and intravascular ultrasound: results of the SISC Registry (Stents InSmall Coronaries). *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3 (2):191-202

67. Abizaid AC, de Ribamar Costa Junior J, Whitbourn RJ, Chang JC. The CardioMind coronary stent delivery system: stent delivery on a .014" guidewire platform. *EuroIntervention* 2007;3(1):154-7.

68. Mukherjee D, Kalahasti V, Roffi M, Bhatt DL, Kapadia SR, Bajzer C, Reginelli J, Ziada KM, Hughes K, Yadav JS. Self-expanding stents for carotid interventions: comparison of nitinol versus stainless-steel stents. *J Invasive Cardiol* 2001;13(11):732-5.

69. Maleux G, Marrannes J, Heye S, Daenens K, Verhamme P, Thijs V. Outcome of carotid artery stenting at 2 years follow-up: comparison of nitinol open cell versus stainless steel closed cell stent design. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2009;50(5):669-75.

70. Mewissen MW. Primary nitinol stenting for femoropopliteal disease. *J Endovasc Ther* . 2009;16(2 Suppl 2):II63-81.

71. Minar E, Schillinger M. New stents for SFA. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2009;50(5):635-45.

72. Steendam R, van der Laan A, Hissink D. Bioresorbable drug-eluting stent coating formulations based on SynBiosys biodegradable multi-block copolymers. *J Control Release* 2006;116(2):e94-5.

73. Lockwood NA, Hergenrother RW, Patrick LM, Stucke SM, Steendam R, Pacheco E, Virmani R, Kolodgie FD, Hubbard B. In vitro and in vivo characterization of novel biodegradable polymers for application as drug-eluting stent coatings. *J Biomater Sci Polym Ed* 2010;21(4):529-52.

74. Regar E, Serruys PW, Bode C, Holubarsch C, Guermontprez JL, Wijns W, Bartorelli A, Constantini C, Degertekin M, Tanabe K, Disco C, Wuelfert E, Morice MC; 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(15):1949-56.

75. Iakovou I, Mintz GS, Dangas G, Abizaid A, Mehran R, Lansky AJ, Kobayashi Y, Hirose M, Ashby DT, Stone GW, Moses JW, Leon MB.

Optimal final lumen area and predictors of target lesion revascularization after stent implantation in small coronary arteries. *Am J Cardiol* 2003;92(10):1171-6.

76. 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: a randomized trial. *JAMA* 2004;292(22):2727-34.

77. Moses JW, Nikolsky E, Mehran R, Cambier PA, Bachinsky WB, Leya F, Kuntz RE, Popma JJ, Schleckser P, Wang H, Cohen SA, Leon MB; SIRIUS 2.25 Investigators. Safety and efficacy of the 2.25-mm sirolimus-eluting Bx Velocity stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions: the SIRIUS 2.25 trial. *Am J Cardiol* 2006;98(11):1455-60.

78. Pache J, Dibra A, Mehilli J, Dirschinger J, Schömig A, Kastrati A. Drug-eluting stents compared with thin-strut bare stents for the reduction of restenosis: a prospective, randomized trial. *Eur Heart J* 2005;26(13):1262-8.

79. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, Menichelli M, Sabaté M, Suttorp MJ, Baumgart D, Seyfarth M, Pfisterer

ME, Schömig A. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007;356(10):1030-9.

80. Mauri L, Shieh WH, Massaro JM, Ho KL, D'Agostina R, Cutlip DE. Stent Thrombosis in Randomized Clinical Trials of Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med* 2007;356:1020-9.

81. Spaulding C, Daemon J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A Pooled Analysis of Data Comparing Sirolimus-Eluting Stents with Bare Metal Stents. *N Engl J Med* 2007;356:989-97.

82. Nakamura M, Abizaid A, Hirohata A, Honda Y, Sousa JE, Fitzgerald PJ. Efficacy of reduced-dose sirolimus-eluting stents in the human coronary artery: serial IVUS analysis of neointimal hyperplasia and luminal dimension. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70(7):946-51.

83. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents developed in collaboration with the European Society of Cardiology endorsed by the Society of Cardiac Angiography and Interventions. *Eur J Echocardiogr* 2001;2(4):299-313.

84. 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(7):798-803.

85. Kastrati A, Schömig A, Dirschinger J, Mehilli J, Dotzer F, von Welser 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(21):2593-8.

86. Park SW, Lee CW, Hong MK, Kim JJ, Cho GY, Nah DY, Park SJ. Randomized comparison of coronary stenting with optimal balloon angioplasty for treatment of lesions in small coronary arteries. *Eur Heart J* 2000;21(21):1785-9.

87. Koning R, Eltchaninoff H, Commeau P, Khalife K, Gilard M, Lipiecki J, Coste P, Bedossa M, Lefèvre 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(14):1604-8.

88. Moer R, Myreng Y, Mølsted 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(6):1598-603.

89. Doucet S, Schali J, Vrolix MC, Hilton D, Chenu P, de Bruyne B, Udayachalerm W, Seth A, Bilodeau L, Reiber JH, Harel F, Lespérance J; Stent In Small Arteries(SISA) Trial Investigators. Stent placement to prevent restenosis after angioplasty in small coronary arteries. *Circulation* 2001;104(17):2029-33.

90. Haude M, Konorza TF, Kalnins U, Erglis A, Saunamäki 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(9):1265-70.

91. Kinsara AJ, Niazi K, Patel I, Amoudi O. Effectiveness of stents in small coronary arteries. *Am J Cardiol* 2003;92:584–7.

92. Hanekamp C, Koolen J, Bonnier H, Oldroyd K, de Boer MJ, Heublein B, Visser C; Small Vessel Study Group. Randomized comparison of balloon angioplasty versus silicon carbon-coated stent implantation for de novo lesions in small coronary arteries. *Am J Cardiol* 2004;93(10):1233-7.
93. Garcia E, Gomez-Reico M, Moreno R, Pasalodos J, Bethancourt A, Zueco J, Iñiguez A. Step reduces restenosis in small vessels. Results of the RAP study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(2 Suppl. A): 17 A.
94. Muramatsu T, Iwasaki K, Inou N, et al. Efficacy of coronary stenting versus balloon angioplasty in vessels of diameter less than 3.0 mm and less than 2.5 mm: CHIVAS investigators. *Am J Cardiol* 2002; 90:96H.
95. Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Pache J, Dotzer F, Glatthor C, Siebert S, Dirschinger J, Schömig A; ISAR-SMART-2 Investigators. A randomized trial comparing phosphorylcholine-coated stenting with balloon angioplasty as well as abciximab with placebo for restenosis reduction in small coronary arteries. *J Intern Med* 2004;256(5):388-97.
96. Rodriguez AE, Rodriguez-Alemparte MJ, Pereira CF. Final angiographic and clinical results of the Latin America small vessel randomised study (LASMAL trial) [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2003;

41:26A.

97. Rodriguez A. LASMAL-II: a prospective randomised trial of phosphorylcholine-coated stenting vs balloon angioplasty in small vessels in the diabetic patient (featured lecture). TCT 2003. Available from: <http://www.tctmd.com/expert-presentations>. Accessed 2004 Jun 27.

98. Leon MB, Mauri L, Popma JJ, Cutlip DE, Nikolsky E, O'Shaughnessy C, Overlie PA, McLaurin BT, Solomon SL, Douglas JS Jr, Ball MW, Caputo RP, Jain A, Tolleson TR, Reen BM 3rd, Kirtane AJ, Fitzgerald PJ, Thompson K, Kandzari DE; ENDEAVOR IV Investigators. A randomized comparison of the ENDEAVOR zotarolimus-eluting stent versus the TAXUS paclitaxel-eluting stent in de novo native coronary lesions 12-month outcomes from the ENDEAVOR IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(6):543-54.

99. Mauri L, Orav EJ, Candia SC, Cutlip DE, Kuntz RE. Robustness of late lumen loss in discriminating drug-eluting stents across variable observational and randomized trials. *Circulation* 2005;112(18):2833-9.

100. Mackay J, Menash G. *The Atlas of Heart Disease and Stroke*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention; 2004.

101. Wong P, Lau KW, Lim YL, Oesterle SN. Stent placement for non-STRESS/BENESTENT lesions: a critical review. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;51(2):223-33.
102. Abizaid A, Botelho R, Verheye S, Meredith I, Costa R, Staico R, Whitbourn R. TCT-226: CARE II 8 Month Follow-Up Results with the CardioMind® 0.014" Sparrow® Sirolimus-eluting Nitinol Stent System *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;56:B53
103. 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(3):22
104. Briguori C, Sarais C, Pagnotta P, Liistro F, Montorfano M, Chieffo A, Sgura F, Corvaja N, Albiero R, Satnkovic 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(3):403-409.
105. Brambilla N, Morici N, Bedogni F, De Benedictis M, Scrocca I, Naldi M, Fiscella A, Prosperi F, Dominici M, Rebuzzi A, Colombo A, Sangiorgi GM; RISICO investigators. Thin strut chrome-cobalt stent

implantation for treatment of de-novo lesions in small coronary vessels: results of the RISICO Italian Registry (Registro Italiano Mini VISION nei piccolo Vasi) utilizing the Mini VISION coronary stent platform. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009;10(11):852-8.

106. 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.

107. Turco MA, Ormiston JA, Popma JJ, Hall JJ, Mann T, Cannon LA, Webster MW, Mishkel GJ, O'Shaughnessy CD, McGarry TF, Mandinov L, Dawkins KD, Baim DS. Reduced risk of restenosis in small vessels and reduced risk of myocardial infarction in long lesions with the new thin-strut TAXUS Liberté stent: 1-year results from the TAXUS ATLAS program. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; (6):699-709.

108. Whitbourn RJ. The Cardiomind® stent-on-a-wire self-expanding micro-stent: results from CARE I (two year follow-up) and introduction to CARE II (sirolimus-eluting micro-stent). Proceedings of TCT; 2008 12-17; Washington.

109. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T,

Mihalcsik L, Tespili M, Valsecchi O, Kolodgie FD. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004;109(6):701-5.

110. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007;115(11):1440-55.

111. Togni M, Windecker S, Cocchia R, Wenaweser P, Cook S, Billinger M, Meier B, Hess OM. Sirolimus-eluting stents associated with paradoxical coronary vasoconstriction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(2):231-6.

112. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, Kutys R, Skorija K, Gold HK, Virmani R. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2000;48(1):193-202.