RICARDO PAVANELLO

**Efeitos da farmacoterapia utilizando doses máximas de
clopidogrel e atorvastatina no controle da hiperplasia
neointimal pós-implante de stent coronário**

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

São Paulo
2012

RICARDO PAVANELLO

**Efeitos da farmacoterapia utilizando doses máximas de
clopidogrel e atorvastatina no controle da hiperplasia
neointimal pós-implante de stent coronário**

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

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

São Paulo
2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Pavanello, Ricardo

Efeitos da farmacoterapia utilizando doses máximas de clopidogrel e atorvastatina no controle da hiperplasia neointimal pós implante de stent coronário / Ricardo Pavanello. -- São Paulo, 2012.

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

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

Orientador: Prof. Dra. Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa

Descritores: 1.DOENÇA DAS CORONÁRIAS. 3.ULTASSONOGRRAFIA
INTRAVASCULAR. 4.STENTS. 5.REESTENOSE CORONÁRIA. 6.
CLOPIDOGREL 150 mg. 7. ATORVASTATINA 80 mg.

USP/IDPC/Biblioteca/020/12

Dedicatória

*Aos meus amados pais, Ettore e Vanda, fontes de inspiração e
exemplos de vida.*

*A Márcia e Bruna serei sempre grato pela compreensão
e apoio em todos os momentos.*

Agradecimientos

*A Prof^a. Dr^a. Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa,
orientadora virtuosa, incansável e paciente, meus sinceros
agradecimentos, por distinguir-me como seu orientando.*

*Ao Prof. Dr. José Eduardo de Moraes Rego Sousa,
pioneiro e líder da cardiologia intervencionista mundial e
verdadeiro mentor desse projeto, pelo permanente apoio.*

*Ao Prof. Dr. Luiz Fernando Leite Tanajura, parceiro e
amigo, pelas oportunas e valiosas orientações.*

*Aos médicos do Serviço de Cardiologia Invasiva do
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, meus mais sinceros
agradecimentos pela ajuda e incentivo à realização desta tese.*

*Aos Profs. Drs. Eulógio Martinez Filho e Leopoldo Soares
Piegas, membros da banca de qualificação, pelas valiosas
sugestões para o aprimoramento do nosso projeto.*

*Ao Prof. Dr. Adib Jatene e equipe, colegas pelos quais
tenho profundo respeito e admiração, pelo inestimável apoio.*

*Sr. Wagner Vieira Pinto, pela ajuda indispensável à
adequada execução deste trabalho.*

*A Sr^a Elivane Souza Victor, pelas orientações e cálculos
estatísticos deste estudo.*

*A Sr^a Rita de Cássia Lopes Oliveira, pela colaboração na
digitação e diagramação deste trabalho.*

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas	
Lista de Símbolos	
Lista de Figuras	
Lista de Tabelas	
Resumo	
Summary	
1 INTRODUÇÃO	01
1.1 Resposta da parede vascular após o implante de stent coronário	04
1.2 Trombose parietal	05
1.2.1 Inflamação	06
1.2.2 Proliferação das células musculares lisas	07
1.2.3 Matriz extracelular	07
1.3 Prevenção do fenômeno trombótico	08
1.3.1 Dupla terapêutica antiplaquetária pós-stent: AAS e Clopidogrel	09
1.3.2 Antiplaquetários: doses de ataque e manutenção	11
1.4 Controle das reações inflamatórias após ICP	12
1.4.1 Estatinas e seus efeitos pleiotrópicos	14
1.4.2 Tipo e doses de estatina	15
2 OBJETIVOS	17
2.1 Hipótese e objetivos desta investigação	18
2.2.1 Objetivo Primário	18
2.2.2 Objetivos Secundários	19
3 MÉTODOS	20
3.1 Casuísta	21
3.1.1 Critérios de inclusão	21
3.1.2 Critérios de exclusão	22
3.2 Delineamento e fluxograma	23
3.2.1 Implementação do estudo	24
3.2.2 Avaliação clínica pré-ICP	25
3.2.3 Características do stent e técnica de implante	25
3.2.4 Alta hospitalar	27
3.2.5 Avaliação angiográfica quantitativa	28
3.2.6 Análise ultrassonográfica	30
3.2.7 Definições	33
3.2.8 Análise estatística	35
4 RESULTADOS	37
4.1 Características clínicas	38
4.2 Terapêutica farmacológica adjunta	39
4.3 Características angiográficas	39
4.4 Variáveis relacionadas à ICP	40
4.5 Evolução clínica até 30 dias	41
4.6 Evolução clínica tardia	42

4.7	Exames laboratoriais -----	43
4.8	Resultados da angiografia coronária quantitativa -----	44
4.9	Resultados do USIC -----	45
4.10	Procedimentos após o término do período de acompanhamento -----	47
5	DISCUSSÃO -----	48
5.1	Considerações preliminares -----	49
5.2	Considerações relacionadas ao protocolo -----	49
5.2.1	Escolha do grupo populacional e do modelo do stent -----	49
5.2.2	Terapêutica antiplaquetária adjunta -----	50
5.2.3	Escolha da estatina -----	52
5.2.4	Ultrassom intracoronário como método de avaliação -----	54
5.3	Considerações relacionadas aos resultados -----	55
5.3.1	Influência das características clínicas e angiográficas de base -----	55
5.3.2	Influência das variáveis relacionadas ao procedimento -----	57
5.3.3	Resultados clínicos precoces e tardios -----	57
5.3.4	Resultados da angiografia coronária tardia e do USIC -----	59
5.3.4.1	Antiplaquetários no controle da reestenose intrastent -----	60
5.3.4.2	Estatinas na prevenção da reestenose intrastent -----	62
5.4	Justificativas para a falha da terapêutica administrada por via sistêmica na prevenção da reestenose -----	64
5.5	Outras opções para a redução da reestenose -----	66
5.6	Limitações -----	68
5.7	Implicações clínicas -----	68
6	CONCLUSÕES -----	70
7	ANEXOS -----	72
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	76

Listas

Lista de Abreviaturas

ACC	<i>American College of Cardiology</i>
ACD	artéria coronária direita
ACQ	angiografia coronária quantitativa
ACX	artéria circunflexa
ADA	artéria descendente anterior
AHA	<i>American Heart Association</i>
AMLE	área da membrana elástica externa
ARC	<i>Academic Research Consortium</i>
BARC	<i>Bleeding Academic Research Consortium</i>
CCS	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CML	células musculares lisas
CRM	cirurgia de revascularização miocárdica
DAC	doença arterial coronária
DML	diâmetro mínimo da luz
DP	desvio padrão
DR	diâmetro de referencia
DRI	diâmetro de referencia interpolado
ECAM	eventos cardíacos adversos maiores
GA	ganho agudo
HNI	hiperplasia neointimal
ICP	intervenção coronária percutânea
IMC	índice de massa corpórea
OVL	obstrução volumétrica da luz
PCR	proteína C reativa
PTL	Perda tardia da luz
RLA	revascularização da lesão-alvo
RVA	revascularização do vaso alvo
USIC	ultrassom intra-coronário
VHI	volume de hiperplasia intimal
VL	volume da luz
VP	volume da placa
VS	volume do stent
VV	volume do vaso

Lista de Símbolos

%	porcentagem
<	menor que
>	maior que
=	igual
kg	quilograma
cm	centímetro
mm	milímetro
ml	mililitro
mg/dl	miligrama por decilitro
UI	unidade internacional
mm ²	milímetro quadrado
mm ³	milímetro cúbico
μ	micra

Lista de Figuras

Figura 1 -	Fases do processo reparativo -----	04
Figura 2 -	Mecanismos de ação do AAS e do clopidogrel -----	10
Figura 3 -	Algoritmo do estudo -----	24
Figura 4 -	Desenho do stent Liberté® -----	26
Figura 5 -	Exemplo das mensurações da angiografia e do USIC ao longo do período evolutivo, em um caso do grupo A no qual se administraram doses máximas de clopidogrel e atorvastatina no qual se procedeu implante de stent na artéria descendente anterior -----	32
Figura 6 -	Imagens da angiografia e do ultrassom nas fases imediata e tardia de um paciente do grupo A, no qual foi tratada estenose grave da coronária direita -----	60

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Efeito hipolipemiante das estatinas -----	15
Tabela 2 -	Especificações do stent Liberté® utilizados neste estudo ----	26
Tabela 3 -	Características clínicas dos pacientes randomizados -----	38
Tabela 4 -	Dados da angiografia pré-procedimento-----	40
Tabela 5 -	Evolução clínica tardia entre 30 dias e 12 meses-----	43
Tabela 6 -	Resultados dos exames laboratoriais realizados durante o estudo -----	44
Tabela 7 -	Dados da angiografia quantitativa nos grupos A e B-----	45
Tabela 8 -	Resultados imediatos e tardios do USIC nos grupos A e B --	46
Tabela 9 -	ECAM em estudos de prevenção de reestenose pós-ICP, caracterizados pela inclusão de pacientes eletivos e com lesões alvo de baixa complexidade -----	58
Tabela 10 -	Estudos clínicos que avaliaram agentes antiplaquetários na prevenção da reestenose-----	61
Tabela 11 -	Principais resultados dos estudos RAVEL e SIRIUS -----	67

RESUMO

Pavanello, R. **Efeitos da farmacoterapia utilizando doses máximas de clopidogrel e atorvastatina no controle da hiperplasia neointimal pós implante de stent coronário** [tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo; 2012. 102p.

FUNDAMENTOS: O implante de stents coronários constitui-se na técnica mais prevalente de revascularização percutânea, em especial pela prevenção da reestenose, quando comparado às intervenções com o balão. No entanto, a reestenose intra-stent, que ocorre em cerca de 25% dos casos, restringe os seus benefícios clínicos e econômicos tardios. Demonstrou-se que a hiperplasia neo-intimal decorrente da reação da parede vascular causada pelo implante do stent, é responsável pelas recidivas. Interroga-se se um protocolo de medicamentos contemplando doses máximas de manutenção de clopidogrel e atorvastatina poderia reduzir a hiperplasia neo-intimal e a reestenose.

OBJETIVOS: O objetivo primário foi aferir se esta associação de medicamentos reduziria o volume de hiperplasia neo-intimal (35% ou mais), expressa pela obstrução volumétrica da luz, mensurada pelo ultrassom intracoronário, 12 meses após a intervenção. Os objetivos secundários foram: os resultados da angiografia quantitativa e os eventos cardíacos adversos maiores (óbito, infarto e revascularização do vaso-alvo).

CASUÍSTICA E MÉTODOS: Foram incluídos casos eletivos e com lesões primárias nas artérias naturais. Os pacientes foram tratados com stents não farmacológicos e randomizados em dois grupos: A, com 50 pacientes medicados com doses máximas de clopidogrel e atorvastatina; e grupo B com 50 casos, medicados com 75mg de clopidogrel e doses de sinvastatina rotineiramente prescritas para obtenção das metas recomendadas para controle lipídico.

RESULTADOS: Ambos os grupos não apresentaram diferenças significantes em relação às características clínicas, angiográficas e técnicas, com exceção do diabetes, mais comum em A (36% vs 16%; $p=0,02$). Aos 12 meses de evolução, observaram-se eventos cardíacos maiores (12% versus 18%; $p = 0,56$) e revascularização do vaso-alvo (4% versus 2%; $p>0,99$) sem diferença significativa. Nova angiografia coronária foi obtida em 98% dos casos dos dois grupos, observando-se taxa de reestenose de 8,1% e 8,2% nos grupos A e B ($p>0,99$). A perda tardia da luz arterial foi semelhante [0,9 mm (DP 0,5 mm) versus 1,1 mm (DP 0,7 mm); $p = 0,22$], o mesmo acontecendo com o diâmetro mínimo da luz [2,2 mm (DP 0,6 mm) versus 1,9 mm (DP 0,6 mm); $p = 0,12$]. Realizou-se ultrassom intracoronário em 98% dos pacientes de ambos os grupos, observando-se obstrução do volume da luz de 36,3% (DP 10,3%) no grupo A e de 40,1% (DP 10,9%) no grupo B ($p = 0,14$).

CONCLUSÕES: Os resultados deste estudo demonstram que: 1) a terapêutica adjunta utilizando doses máximas de clopidogrel 150 mg/dia e

atorvastatina 80 mg/dia não reduz o volume de hiperplasia neo-intimal, expressa pela obstrução volumétrica da luz; 2) as variáveis da angiografia quantitativa e os eventos cardíacos adversos maiores não mostraram diferenças significativas entre os dois grupos.

Descritores: Doença arterial coronária. Clopidogrel 150 mg. Atorvastatina 80 mg. Ultrassom intravascular. Stents não farmacológicos. Reestenose.

SUMMARY

Pavanello, R. **Impact of optimized clopidogrel 150 mg and atorvastatin 80 mg treatment to control neointimal hyperplasia after PCI with bare metal stent: an intravascular ultrasound study** [Thesis]. São Paulo: Institute Dante Pazzanese of Cardiology, University of São Paulo; 2012. 102p.

BACKGROUND: Coronary stent implantation is the current technique of choice in patients undergoing percutaneous intervention. They effectively reduce acute occlusion and restenosis even in complex lesions. However, in-stent restenosis occurs in up to 25% of the treated cases and there are several theories elaborating the possible relation between coronary artery thrombosis and inflammation to neointimal proliferation and the mechanism of obstruction recurrence. There are questions whether an optimized medical treatment based on maximum doses of Clopidogrel and Atorvastatin could limit neointimal hyperplasia and restenosis.

OBJECTIVES: Primary endpoint was to assess the efficacy of this scheme in reducing neointimal hyperplasia volume (XX% or more), according to intravascular ultrasound measurements, 12 months after the index intervention. Secondary endpoints were quantitative angiography measurements and major adverse cardiac events (death, myocardial infarction and target vessel revascularization).

METHODS: We included patients with de novo lesions undergoing elective implantation of uncoated stents. Patients were divided according to the drug regimen into Group A - 50 patients receiving maximal atorvastatin and clopidogrel doses; and Group B - 50 cases treated with standard clopidogrel and simvastatin doses.

RESULTS: Groups were similar concerning clinical and angiographic characteristics, except for diabetes, more frequent in Group A (36% vs 16%, $p = 0.02$). At the end of 12 months major cardiac events (12% versus 18%, $p = 0.56$) and target vessel revascularization (4% versus 2%, $p > 0.99$) did not show differences between groups. Coronary angiography was obtained in 98% of the cases and the restenosis rate was 8.1% (A group) and 8.2% (B group) ($p > 0.99$). Late luminal loss was similar [0.9 mm (SD 0.5 mm) versus 1.1 mm (SD 0.7 mm), $p = 0.22$], as well as the minimum lumen diameter [2.2 mm (SD 0.6 mm) versus 1.9 mm (SD 0.6 mm), $p = 0.12$]. IVUS was done in 98% of patients in both groups, and the volume of neointimal hyperplasia was not significantly different in both groups [61.8 mm³ (SD 35.4 mm³) versus 66.3 (SD 31.6 mm³), $p = 0.58$]. Luminal volume obstruction was 36.3% (SD 10.3%) in group A and 40.1% (SD 10.9%) in group B ($p = 0.14$).

CONCLUSIONS: According to our results we may conclude that: 1) the therapeutic regimen using maximum doses of atorvastatin and clopidogrel did not reduce the volume of neointimal hyperplasia, 2) restenosis rate, quantitative angiography results and the rate of major adverse cardiac events were not affected by the treatment regimen.

Descriptors: Coronary artery disease. Clopidogrel 150 mg. Atorvastatin 80 mg. Intravascular ultrasound. Bare-metal stents. Restenosis.

A doença arterial coronária (DAC) é a principal causa de morte em todo o mundo e no Brasil, as causas cardiovasculares representam 32% dos óbitos, sendo o infarto do miocárdio a segunda causa mais comum entre estas afecções^{1, 2}.

Atualmente, a intervenção coronária percutânea (ICP) com implante de stents constitui-se no método majoritário de revascularização miocárdica, em razão de sua capacidade de reduzir sintomas, melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida em determinados grupos de pacientes³⁻⁵. Mais de um milhão de intervenções coronárias com stents são realizadas só nos Estados Unidos; na América Latina, segundo o registro SOLACI, aproximadamente 90% dos procedimentos de revascularização percutânea empregam stents, sendo a grande maioria destas endopróteses não farmacológicas^{6, 7}.

A introdução dos stents constitui-se em um marco de grande relevância, pois, quando comparados aos demais instrumentais, mostraram-se capazes de controlar as complicações agudas na sala de cateterismo, redução da reestenose, e possibilitaram o tratamento de lesões de maior complexidade, tanto no leito nativo quanto nos enxertos venosos. Permitiram ainda que a doença multiarterial e as lesões não protegidas do tronco de coronária esquerda pudessem ser tratadas sem intervenções cirúrgicas⁸.

As próteses intracoronárias atuam por um mecanismo de remodelamento, provocando fraturas e fissuras na placa aterosclerótica. Esta é então uniformemente comprimida contra a parede vascular, restabelecendo a geometria da luz do vaso, com ganho luminal mais expressivo que o obtido com qualquer outro instrumental. No entanto, o maior dano causado à parede do vaso desencadeia mecanismos reparadores, que visam à restauração de sua integridade. Aproximadamente um terço dos pacientes submetidos à intervenção com stents não-farmacológicos apresentam recorrência de obstrução coronária no sítio previamente tratado, e cerca da metade destes necessitam de nova revascularização^{9, 10}.

O processo reparativo é constituído por quatro fases bem conhecidas, que se inter-relacionam e culminam na incorporação do stent à parede vascular, pela sua cobertura por tecido cicatricial (hiperplasia neointimal - HNI) e endotélio. Verificou-se que a magnitude dos fenômenos reparadores iniciais (trombose e inflamação) influencia os de ocorrência mais tardia, ou seja, a proliferação de células musculares lisas (CML) e a produção de matriz. A trombose do stent e a reestenose da lesão tratada refletem a imperfeição ou o excesso desses fenômenos reparativos^{11, 12}.

Para a prevenção de tais ocorrências, sempre indesejáveis por sua repercussão clínica e econômica, uma série de medidas terapêuticas de natureza variada têm sido propostas, algumas bem outras mal sucedidas.

No que tange à prevenção da reestenose por meio de medicamentos administrados por via sistêmica, até a presente data nenhum medicamento

ou esquema de associação de fármacos mostrou-se capaz de reduzir significativamente as recidivas. A presente investigação testará um novo esquema de associação de medicamentos com este propósito.

1.1 Resposta da parede vascular após o implante de stent coronário

Como já mencionado, o implante de um stent no leito vascular acarreta um dano, a qual ocasiona um processo reparativo, cuja sequencia de fenômenos demonstrada esquematicamente na Figura 1, é composto por quatro etapas: trombose, inflamação aguda e crônica, proliferação de CML e produção de matriz extracelular¹¹⁻¹⁴. Discutiremos cada um de forma mais pormenorizada, para a melhor compreensão dos potenciais efeitos benéficos do esquema medicamentoso que será investigado.

Figura 1. Fases do processo reparativo

1.2 Trombose parietal

Estudos com animais submetidos à ICP com o balão e com aterectomia coronária direcionada evidenciaram que, após o dano causado pelo instrumental, caracterizado por desendotelização e injúria às camadas subintimal e média, há a formação de complexos que envolvem principalmente as plaquetas, a formação de fibrina e os leucócitos. Essas ligações são mediadas por moléculas de adesão, que são responsáveis pelas interações desses elementos figurados do sangue com a parede do vaso. Assim, observa-se a adesão das plaquetas aos receptores parietais e aos monócitos e neutrófilos.

Este verdadeiro acarpetamento trombótico, essencialmente plaquetário, ocorre habitualmente no período entre algumas horas até três dias após o procedimento, embora possa ocorrer até o final do primeiro mês ou, mais raramente, após esse período^{15, 16}.

A trombose, em geral, é um fenômeno limitado no tempo, sendo sua eventual progressão para oclusão do vaso-alvo uma complicação grave, que pode ocorrer quando não são observados: os aspectos técnicos adequados; a obtenção de um bom resultado angiográfico final e a prescrição de uma farmacoterapia adjunta apropriada. Assim, a cobertura trombótica, se é desejável por um lado, como parte do processo reparativo, deve ser rigorosamente controlada por outro, para que se evitem as complicações maiores do procedimento, na fase hospitalar, ou os eventos adversos maiores, na evolução clínica tardia¹⁶.

1.2.1 Inflamação

A produção de citocinas no local do dano vascular estimula a migração dos leucócitos para o interior da parede, através da camada de plaquetas e fibrina depositadas na região abordada. Outras citocinas e fatores de crescimento são então liberados pelos elementos figurados do sangue, ativando as CML, que se proliferam e produzem matriz extracelular na região subintimal.

Essa matriz é composta por vários subtipos de colágeno e proteoglicanos, elementos pró-agregantes que constituem o maior componente da neointima, que é essencialmente de natureza fibromuscular.

A intensidade e a duração deste processo inflamatório dependem diretamente do grau do dano causado pelo instrumental, sendo em geral mais intensas e expressivas com o implante dos stents do que com o uso isolado do balão. Além disso, quando o dano vascular se estende longitudinalmente para além da lesão-alvo, o processo reparativo também o faz^{11, 17, 18}.

Assim, a inflamação, tanto na fase inicial quanto na tardia após o procedimento, desempenha papel crucial na resposta ao dano vascular, sendo determinante das etapas seguintes da cicatrização.

1.2.2 Proliferação das células musculares lisas

A proliferação das CML é um dos principais componentes da fisiopatologia de várias formas de doença cardiovascular, tais como: a aterogênese, a resposta vascular à hipertensão arterial, a vasculopatia pós-transplante cardíaco e a própria reestenose pós-ICP, entre outras^{18, 19}.

Como mencionado, a ICP causa graus variáveis de dano e de ativação dessas células, as quais, saindo do estado quiescente na camada média da parede vascular, passam a estimular outras CML a migrar, proliferar e sintetizar matriz celular, na camada subintimal da parede^{18, 19}.

Estudos seriados com ultrassom pós-ICP demonstraram que na reestenose pós-balão, o crescimento tecidual reparativo, ao contrário do que se pensava inicialmente, é o que contribui em menor porcentual para a perda da área da luz, que é devida em maior proporção ao remodelamento negativo da parede vascular, ou seja, o vaso se retrai.

Contudo com o uso do stent, instrumental que inibe a retração aguda elástica e o remodelamento fibrótico crônico do vaso, o processo reparativo depende essencialmente do crescimento de tecido cicatricial (HNI) no local tratado¹⁹.

1.2.3 Matriz extracelular

A matriz extracelular, além de exercer papel estrutural no tecido neoformado, contribui para a resposta vascular a estímulos bioquímicos e mecânicos, por meio de seus receptores específicos, as integrinas. Estes

estímulos controlam funções celulares, como a migração e a proliferação das CML, em resposta aos mitógenos. Com a apoptose de parte da população dessas células, ao longo do período cicatricial, o componente tardio predominante do tecido reparativo é a própria matriz celular¹⁷⁻¹⁹.

1.3 Prevenção do fenômeno trombótico

Estabelecido o dano vascular, as plaquetas são ativadas e reagem de três formas: aderindo à parede vascular; secretando o conteúdo de seus grânulos e agregando-se a outras plaquetas. Em pacientes submetidos à ICP utilizando endopróteses, as alterações da parede do vaso e a presença das hastes metálicas dos stents, pelos mecanismos já descritos, desencadeiam estes fenômenos plaquetários.

O conhecimento de tais fatos desde os primórdios do método determinou que já nos protocolos iniciais, todo procedimento fosse associado à farmacoterapia antiplaquetária adjunta. Na era do balão, prescrevia-se apenas o ácido acetilsalicílico (AAS), por tempo indeterminado, para exercer seus efeitos não só durante a consolidação do procedimento, nos primeiros seis a 12 meses, mas também tardiamente, para prevenção de eventos trombóticos tardios^{20, 21}.

Na era dos stents, em função da maior intensidade e duração dos processos reparativos, os investigadores reavaliaram a farmacoterapia adjunta, verificando que a dupla terapêutica antiplaquetária, associando-se o AAS a um tienopiridínico, foi mais eficaz na prevenção do fenômeno

trombótico oclusivo pós-implante ótimo do stent, que qualquer outro protocolo antitrombótico, incluindo o uso isolado do AAS, como praticado na era do balão²¹.

1.3.1 Dupla terapêutica antiplaquetária pós-stent: AAS e Clopidogrel

Para prevenir a oclusão trombótica pós-stent são recomendados atualmente, na doença coronária crônica, o AAS e o clopidogrel²²⁻²⁴. Todos os outros antiplaquetários e as demais estratégias com o uso isolado ou combinado dos mesmos não se mostraram consistentemente superiores a essa associação, sempre com a pressuposição de que tenhamos obtido o implante ótimo da endoprótese, identificado expansão simétrica e aposição das hastes da endoprótese à parede vascular²⁴.

O AAS foi identificado pela primeira vez em 1897, por Felix Hoffman, mas foi somente em 1971 que Sir John Vane descreveu o seu mecanismo de ação, que consiste na acetilação irreversível da ciclooxigenase das plaquetas, impedindo a síntese do tromboxane A₂ (Figura 2)²⁵. Sob a ação deste medicamento, as plaquetas são incapazes de regenerar a via da ciclooxigenase de forma permanente, até que novas plaquetas sejam lançadas na circulação, o que normalmente ocorre na razão aproximada de 30.000 novos elementos a cada 24 horas²⁶.

Essa seletividade pela ciclooxigenase, com pouco ou nenhum efeito sobre as demais vias de ativação plaquetária, representa uma limitação. Por essa razão, o uso isolado do AAS não chega a bloquear a agregação plaquetária em níveis necessários para o implante seguro dos stents. Além

disso, tem sido verificada uma variação expressiva na resposta individual ao AAS, sendo que cerca de pelo menos 20% dos pacientes são parcial ou totalmente resistentes à sua ação antiplaquetária^{26, 27}.

Figura 2. Mecanismos de ação do AAS e do clopidogrel
ADP: adenosina de fosfato; AAS: ácido acetil salicílico; COX: ciclo oxigenase

Por esta razão, tornou-se clara a necessidade de associar o AAS com outro medicamento antiplaquetário, o qual deveria atuar em outras vias do processo de agregação plaquetária, atuando de forma sinérgica com o AAS.

Com esta finalidade, os compostos tienopiridínicos foram incluídos no protocolo de medicamentos adjuntos às ICP²⁸. Estes medicamentos atuam seletivamente na via do ADP da agregação das plaquetas, impedindo sua ligação com o respectivo receptor e a subsequente ativação do complexo glicoprotéico IIb-IIIa. Inicialmente utilizou-se a ticlopidina, e a associação deste fármaco com o AAS mostrou-se de grande valia, pois possibilitou o

abandono do uso dos anticoagulantes orais, o que foi comprovado por vários ensaios clínicos randomizados²⁸.

Porém, com o avançar da experiência clínica, observou-se que a ticlopidina apresentava uma série de limitações, que restringiam seu uso: a necessidade de duas tomadas diárias, uma potência antiplaquetária aquém da desejada e alguns efeitos colaterais muito indesejáveis, em especial a possibilidade de desenvolvimento de leucopenia e até agranulocitose.

Estas observações levaram ao desenvolvimento de um composto tienopiridínico de segunda geração, o clopidogrel, o qual superou com ampla vantagem todas as limitações citadas que acompanhavam o uso da ticlopidina. Trata-se de uma pró-droga, que após sua absorção sofre uma rápida hidrólise no fígado, formando seu derivado ácido carboxílico, aproximadamente uma hora após a administração.

No estudo CLASSICS, a associação entre clopidogrel e AAS mostrou-se significativamente mais segura e apresentou melhor tolerabilidade do que as observadas com o uso conjunto de ticlopidina e AAS²⁹. Estudos subsequentes confirmaram esses achados e este protocolo terapêutico passou a ser universalmente aplicado em associação às ICP²⁹⁻³¹.

1.3.2 Antiplaquetários: doses de ataque e manutenção

Em pacientes que estejam em uso crônico do AAS, com doses que variam de 100 a 200 mg/dia (tomada única), a conduta habitual é manter a mesma dosagem antes e após o procedimento percutâneo. Naqueles que não estejam em uso regular do medicamento, preconiza-se dose de ataque

de 300 a 500 mg em tomada única na véspera da ICP, seguida pela de manutenção mencionada³². Em relação ao clopidogrel, utiliza-se dose única de ataque de 300 a 600 mg no dia anterior ao procedimento, seguida pela prescrição de 75 mg/ dia, dosagem habitual de manutenção; em pacientes nos quais se suspeite de má resposta a este medicamento, a dose de manutenção pode ser aumentada para 150 mg/dia, também em uma única tomada, conduta que em estudos de agregação plaquetária mostrou-se capaz de obter maiores níveis de inibição³²⁻³⁴.

Por esta razão, questiona-se se doses mais elevadas de manutenção do clopidogrel não poderiam ter efeito mais positivo na modulação da HNI, particularmente considerando-se não desprezíveis os percentuais de pacientes que são maus respondedores aos antiplaquetários, nas doses usuais. Como estas dosagens maiores de manutenção mostraram-se seguras em estudos recentes³⁰⁻³⁴, sem aumento significativo de efeitos adversos, a investigação desta possibilidade justifica-se.

1.4 Controle das reações inflamatórias após ICP

Como relatado, a reestenose intra-stent é decorrente do excesso de crescimento do tecido reparativo, que tem na trombose e na inflamação seus principais fenômenos desencadeadores. Além disto, foi demonstrado que a intensidade da proliferação das CML está diretamente relacionada à intensidade do processo trombótico-inflamatório^{12, 13}.

Ensaios clínicos prévios demonstraram que a magnitude mais elevada dos níveis de proteína C reativa (PCR), importante marcador inflamatório, pré e pós-ICP estiveram associados a pior prognóstico clínico, associando-se com maior ocorrência de eventos cardíacos adversos na evolução tardia após intervenção percutânea, incluindo o próprio fenômeno da reestenose, ainda que tal conceito não seja consensual³⁵⁻⁴⁴. Lasave et al, do nosso Serviço, observaram haver relação direta entre a intensidade da proliferação de tecido neointimal (avaliada pelo ultrassom intracoronário) e a elevação dos níveis de PCR, em pacientes submetidos à ICP⁴⁵.

Outros autores identificaram os níveis de PCR como um biomarcador preditivo de reestenose pós-stent⁴⁶. Rittersma et al, analisando 341 pacientes submetidos a implante de stents, concluíram que os níveis elevados de PCR (pré e pós ICP) estiveram relacionados não só à reestenose, como também a taxas maiores de infarto do miocárdio, no seguimento de 12 meses pós-ICP⁴⁷.

Desta forma, controlar a inflamação também pode influenciar positivamente o processo reparativo do dano vascular pós-ICP, justificando a presente investigação. Dos medicamentos utilizados no tratamento da doença coronária, as estatinas apresentam ação anti-inflamatória comprovada, e por isso também serão avaliadas com o propósito de reduzir a HNI após implante de stents.

1.4.1 Estatinas e seus efeitos pleiotrópicos

Utilizadas desde meados da década de 80, as estatinas causaram uma verdadeira revolução no tratamento das dislipidemias e na prevenção secundária da DAC⁴⁸. Esses fármacos têm estrutura esteróide e inibem a enzima HMG-redutase (3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A redutase), que modula a formação do colesterol no fígado. A HMG-reductase também é importante na formação de lipoproteínas plasmáticas, de onde derivam os seus outros efeitos : antiinflamatório , antitrombótico e antiproliferativo⁴⁹.

Este conjunto de ações recebe a denominação de “efeitos pleiotrópicos” dessa classe de medicamentos, que podem ser potencialmente úteis na redução de eventos tardios pós-ICP, inclusive se a ação antiinflamatória das estatinas não poderia modular o processo proliferativo reparador após o implante de stents, reduzindo a chance de haver HNI excessiva.

Os resultados de dois estudos asiáticos sugerem esta possibilidade. O primeiro deles foi o de Kamishirado et al, que analisaram dados de angiografias tardias com análise quantitativa de 124 pacientes submetidos ao implante de stents, divididos em dois grupos: um com dislipidemia em uso de pravastatina e outro sem dislipidemia e sem tratamento nenhum hipolipemiante (grupo controle). No seguimento angiográfico de seis meses, o diâmetro mínimo da luz (DML) foi maior no grupo tratado com pravastatina (2,1 DP 0,7mm versus 1,7 DP 0,7mm; $p<0,01$), refletindo taxas significativamente menores de reestenose binária (15% versus 31%; $p=0,05$) e revascularização da lesão-alvo (RLA) (10% versus 24%; $p=0,05$)⁴⁹.

Outro estudo, de desenho similar, realizado por Yamawaki et al, demonstrou, em uma coorte de 341 pacientes submetidos à ICP e reestudados na evolução, taxas de reestenose menores no grupo que recebeu estatinas (35,3% vs 46,3%, $p=0,042$), assim como as RLA (14,2% vs 23,9%, $p=0,018$)⁵⁰.

Apesar destes resultados positivos, até a presente data não há respaldo para a prescrição de estatinas com a finalidade de reduzir as taxas de reestenose após ICP, pela falta de poder estatístico suficiente dos ensaios mencionados. Desta forma, a exemplo do citado para o clopidogrel, são necessários estudos conclusivos que clareiem esta questão.

1.4.2 Tipo e doses de estatina

O uso de estatinas em coronariopatas é consensual, independentemente da presença ou não de dislipidemias ou da realização prévia de procedimentos de revascularização miocárdica⁴⁸. Seu efeito hipolipemiante é bastante conhecido e varia conforme o composto e as doses prescritas (Tabela 1).

Tabela 1. Efeito hipolipemiante das estatinas⁴⁸

Estatinas	LDL colesterol	HDL colesterol	Triglicérides
Atorvastatina	- 51%	+ 6%	- 29%
Fluvastatina	- 24%	+ 8%	- 10%
Lovastatina	- 34%	+ 8%	- 16%
Pravastatina	- 34%	+ 12%	- 24%
Rosuvastatina	- 55%	+ 9%	- 26%
Sinvastatina	- 41%	+ 12%	- 18%

Por esta razão, em nosso Serviço adota em todo paciente portador de DAC utiliza uma estatina. Na grande maioria dos pacientes, a sinvastatina é o fármaco inicialmente prescrito, na dose de 20mg a 40mg/dia, sendo os ajustes de dose dependentes da obtenção das metas preconizadas pelas diretrizes⁴⁸.

Especificamente no contexto das ICP, alguns estudos inclusive sugeriram que as estatinas poderiam reduzir o dano miocárdico que ocorre no momento da intervenção^{51, 52}.

Por razões econômicas e temor pela ocorrência de efeitos colaterais, estatinas mais modernas, potentes e dotadas de efeitos pleiotrópicos mais acentuados do que a sinvastatina, como seria o caso da atorvastatina na dose de 80 mg/dia, são raramente utilizadas na prática clínica rotineira do nosso Serviço. O real impacto destas estatinas mais potentes e em doses máximas no paciente submetido à ICP está por ser elucidado⁵³⁻⁵⁵.

Objetivos

2.1 Hipótese e objetivos desta investigação

A presente investigação objetiva verificar se um esquema terapêutico otimizado que contemple a prescrição de doses máximas de manutenção de clopidogrel e atorvastatina teria efeito significativo na magnitude da HNI pós-ICP utilizando stents coronários não revestidos, mensurada pelo USIC, quando comparada ao uso de doses habituais de manutenção do referido agente antiplaquetário associado a uma estatina menos potente, no caso a sinvastatina.

Para testar tal hipótese, avaliaremos, em dois grupos de pacientes (grupo A – casos que receberam doses máximas de manutenção de clopidogrel e atorvastatina e grupo B pacientes medicados com clopidogrel e sinvastatina nas doses habituais), os seguintes desfechos:

2.2.1 Objetivo primário

Mensuração da obstrução volumétrica da luz do vaso tratado com stent, aferido pelo ultrassom intracoronário, aos 12 meses de evolução.

2.2.2 Objetivos secundários

- a. Resultados da angiografia coronária quantitativa na angiografia realizada aos 12 meses de evolução;
- b. Eventos cardíacos adversos maiores (óbito, infarto do miocárdio não fatal e necessidade de nova revascularização) aos 30 dias e 12 meses de evolução.

Métodos

3.1 Casuística

No período de outubro de 2008 a abril de 2010, foram selecionados 100 pacientes portadores de doença arterial coronária crônica, de forma prospectiva e randomizada. Esta investigação foi realizada no Serviço de Cardiologia Invasiva/ Seção de Angioplastia Coronária do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, sendo aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa da Instituição, estando de acordo com a Declaração de Helsinki para pesquisa em seres humanos.

Todos os pacientes receberam informações a respeito dos procedimentos e objetivos do estudo, bem como dos riscos inerentes às intervenções e medicações avaliadas. Todos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, recebendo cópia do mesmo.

3.1.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes:

- a. de ambos os sexos, com idade > 18 anos;
- b. com quadro clínico de DAC estável , conforme a classificação da *Canadian Cardiovascular Society* (CCS)²⁴, necessitando ICP uniarterial;

- c. vaso-alvo com DR entre 3,0 e 3.5 mm (avaliação visual);
- d. lesão-alvo primária isolada, com grau de estenose > 50% e extensão < 25mm (avaliação visual), que pudesse ser tratada por meio do implante de um único stent;
- e. nos quais seja prevista revascularização anatômica completa;
- f. função ventricular esquerda preservada ou com discreto comprometimento (critério visual);
- g. com creatinina < 1,4 mg/dl;
- h. capazes de entender e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

3.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes que apresentassem qualquer uma das seguintes características

- a. mulheres em idade gestacional que se recusaram a realizar o teste de gravidez;
- b. quadros inflamatórios ou infecciosos nos últimos 30 dias, comprovados por avaliação clínica e laboratorial;
- c. uso recente de antiinflamatórios não hormonais ou corticóides;
- d. intolerância conhecida aos medicamentos do estudo;
- e. portadores de afecção que pudesse comprometer a sobrevida no primeiro ano após a inclusão;
- f. com lesões em enxertos arteriais ou venosos;
- g. com lesões no tronco da coronária esquerda;

- h. com lesões em bifurcações ou oclusões crônicas;
- i. com conteúdo trombótico visível no interior do vaso-alvo.

3.2 Delineamento e fluxograma

Estudo prospectivo, unicêntrico, randomizado 1:1 (processo eletrônico de randomização), comparando pacientes submetidos eletivamente ao implante de stents não farmacológicos, aleatoriamente alocados em dois braços: grupo A – dose de ataque de 600 mg de clopidogrel, seguida por dose de manutenção de 150mg, em tomada única diária, até a quarta semana pós-implante do stent e atorvastatina, na dose de 80mg/ dia, até completar 12 meses de seguimento; grupo B – mesma dose de ataque de clopidogrel, com manutenção de 75mg/dia até a quarta semana pós-ICP, associados a sinvastatina, nas doses usuais, ajustadas visando a obtenção de níveis do LDL colesterol abaixo de 100 mg/ dl. Ambos os grupos também recebiam dose de ataque de AAS de 500mg, seguida de 100 mg/dia como dose de manutenção até o final do estudo.

Os pacientes eram sempre analisados para apuração dos desfechos no grupo em que foram alocados, ou seja, por intenção de tratamento, independentemente de eventuais ocorrências antes do final do estudo.

Após a alta eram programadas consultas médicas aos 30 dias, seis meses e doze meses, momento em que era agendada a angiografia tardia, com realização doUSIC.

3.2.1 Implementação do estudo

Os pacientes incluídos no estudo foram submetidos à avaliação clínica e laboratorial protocolar, conforme exposto na Figura 3.

Figura 3. Algoritmo do estudo.

DAC: doença arterial coronária; TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido; ACQ: angiografia coronária quantitativa; AAS: ácido acetil-salicílico; USIC: ultrassom intracoronário

3.2.2 Avaliação clínica pré-ICP

O preparo clínico do paciente iniciava-se pela obtenção pormenorizada de seus antecedentes, pela identificação da forma clínica de apresentação da DAC e pelo exame físico, seguidos da realização do eletrocardiograma de repouso com 12 derivações e da coleta de amostras de sangue periférico, para obtenção de: hemograma, glicemia, colesterol total e frações, triglicérides, uréia, creatinina, CKMB e troponina I.

Após a avaliação dos resultados desses exames, era realizada a randomização e alocação dos pacientes nos grupos A e B. A alocação dos pacientes foi realizada por meio de sorteio eletrônico (www.randomization.com), utilizando programa gerador de lista de sujeitos sorteados para os dois tratamentos citados, conforme descrito anteriormente⁵⁶. Em seguida, eram administrados os medicamentos protocolares de cada grupo, sendo programada a ICP em média 24 horas após a inclusão do paciente no estudo.

3.2.3 Características do stent e técnica de implante

A endoprótese escolhida foi o stent não farmacológico Liberté[®] atualmente comercializado com o nome VeriFLEX[®] (Boston Scientific, EUA). Trata-se de um modelo fabricado de aço inoxidável 316 L cortado a laser, sendo do tipo balão-expansível. A extensão do balão é um milímetro maior que a do stent em cada uma das extremidades. As demais características

dos stents Liberté[®] utilizados neste estudo estão expostas e descritas na Figura 4 e na Tabela 2.

Figura 4. Desenho do Stent Liberté[®].

Tabela 2. Especificações do stent Liberté[®] utilizados neste estudo

Diâmetro (mm)	Espessura das hastes (micras)	Extensão do stent (mm)	Pressão de insuflação (atm/kPa)
3,0 e 3,5	38	16, 20 e 24	9/22

atm/kPa = pressão de insuflação do balão em atmosferas , mm = milímetros

Em relação à técnica de implante, antes da opacificação do vaso-alvo, era administrado nitrato por via intracoronária, nas doses habituais (5-mononitrato de isossorbitol – 20 mg ou nitroglicerina – 0,2mg), para

exclusão de vasoespasmos. Era então administrada a heparina não fracionada por via intravenosa, na dose de 100 UI/kg.

O procedimento iniciava-se com a introdução de uma corda-guia metálica dirigível de 0,014 polegadas, que era posicionada distalmente à lesão-alvo. Na seqüência, era realizada, a critério do médico intervencionista pré-dilatação, pré-dilatação com cateter-balão de diâmetro 0,5 mm inferior ao diâmetro de referência do vaso-alvo. Mantendo-se a corda-guia na mesma posição, procedia-se ao implante da endoprotése, com pressões iguais ou superiores a 10 atm. Caso a angiografia de controle identificasse lesões residuais superiores a 10%, eram feitas insuflações adicionais com pressões mais elevadas ou empregavam-se cateteres-balão de maior diâmetro. Após o término do implante do stent, era realizado o ultrassom intracoronário.

Encerrava-se então o procedimento e os pacientes eram conduzidos à enfermaria, onde eram submetidos à reavaliação clínica; tanto na chegada quanto no momento da alta eram realizados novo eletrocardiograma e coleta de sangue para dosagem dos marcadores de necrose. Essas avaliações eram repetidas em caso de intercorrências clínicas relevantes.

3.2.4 Alta hospitalar

A alta hospitalar ocorria em 24 a 48 horas após a intervenção, desde que não houvesse sintomas ou anormalidades relevantes nos exames complementares realizados. Antes de deixarem o hospital, os pacientes e familiares eram orientados quanto à necessidade dos retornos para

controles e recebiam a prescrição de alta, que lhes era pormenorizadamente explicada.

Em relação às medicações do estudo, todos recebiam a totalidade dos comprimidos do clopidogrel para completarem 30 dias de uso. Quanto às estatinas, os casos do grupo A recebiam a medicação (atorvastatina) suficiente para um ano de uso, enquanto os pacientes do grupo B eram encaminhados para a farmácia ambulatorial da Instituição, a fim de retirarem a sinvastatina sem qualquer ônus, procedimento praticado rotineiramente para todos os pacientes tratados na Seção de Angioplastia Coronária do hospital.

3.2.5 Avaliação angiográfica quantitativa

A avaliação angiográfica quantitativa *off line* era realizada por meio de um equipamento CMS® (Medis®, Holanda), utilizando um projetor de filmes acoplado a um microcomputador (Pentium IV®), empregando-se algoritmo de detecção automática das bordas. As imagens eram selecionadas e ampliadas, sempre em final de diástole, e posteriormente digitalizadas por meio de um conversor cine-vídeo. O cateter-guia, preenchido com contraste, era usado para calibração. Este sistema possibilitava a interação manual operador-computador, facilitando eventuais correções das bordas, quando necessárias.

Tomavam-se determinados cuidados, essenciais para a obtenção de imagens adequadas para a seleção de quadros:

- Escolher a projeção que melhor expusesse a lesão-alvo, o que implicou no posicionamento do intensificador de imagem o mais perpendicularmente possível ao eixo longitudinal do vaso;
- Evitar a sobreposição de estruturas, em especial ramos secundários à lesão-alvo.

Tanto no momento do implante do stent, quanto no reestudo angiográfico tardio, era sempre selecionada a projeção na qual a estenose coronária alvo apresentasse o grau mais acentuado de obstrução da luz. A seguir, a angiografia diagnóstica era obtida: as incidências selecionadas para a intervenção eram catalogadas, objetivando a repetição das mesmas por ocasião do reestudo angiográfico tardio. Foram avaliados os seguintes dados quantitativos:

- Diâmetro de referência interpolado (DRI): é a medida da distância entre duas bordas ou contornos, perpendicular à linha central local, obtida em milímetros, na porção considerada angiograficamente normal. Nos casos em que a lesão-alvo incidia imediatamente após a origem de um ramo, este local servia como referencial. A medida interpolada era calculada automaticamente pelo computador a partir da média aritmética dos diâmetros proximal e distal, e da curva de função do diâmetro de referência do vaso;
- Diâmetro mínimo da luz (DML): é a medida da distância entre as duas bordas lúminais, perpendicular à linha central local, no ponto de maior estreitamento da luz vascular, tendo-se o cuidado de

medi-lo na projeção na qual o grau de obstrução fosse maior, também expresso em milímetros. Esta variável era mensurada no segmento intra-stent (pré-intervenção, pós-intervenção e na angiografia coronária tardia) e nas extremidades proximal e distal da endoprótese.

- Grau de estenose do vaso: calculado pela diferença entre o diâmetro de referência e o DML, relacionado ao próprio diâmetro de referência e expresso em percentual.
- Ganho agudo (GA): representa a ampliação do DML após o implante do stent e é quantificado como a diferença entre o DML pós-procedimento (DMLpós) e o DML prévio à dilatação (DMLpré), expresso em milímetros.
- Perda tardia da luz (PTL): representa a perda do DML na angiografia coronária tardia. É calculada pela diferença entre o DMLpós e o DML tardio (DMLtardio), expressa em milímetros.

3.2.6 Análise ultrassonográfica

Doze meses após a ICP, os pacientes eram submetidos à avaliação clínica final, seguida de nova angiografia com estudo ultrassonográfico. Após a administração de heparina intravenosa e nitratos por via intracoronária, obtinham-se imagens angiográficas da artéria coronária tratada, nas mesmas projeções utilizadas no procedimento índice. Em seguida, uma corda-guia metálica dirigível de 0,014 polegadas era posicionada distalmente ao stent, possibilitando o avanço do cateter de ultrassom até

aproximadamente 10 mm após a borda distal da endoprótese. A partir deste ponto, o transdutor de ultrassom era tracionado por equipamento automático, a uma velocidade fixa de 0,5 mm/segundo, até a junção aorto-ostial.

Os dados da angiografia coronária quantitativa e do ultrassom eram analisados no laboratório central do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, sendo calculados, milímetro a milímetro, os seguintes volumes, todos expressos em milímetros cúbicos:

- Volume do vaso (VV): definido como a somatória das áreas da membrana elástica externa (AMLE), obtidas a cada milímetro;
- Volume do stent (VS): calculado pela soma das áreas do stent (AS), delimitadas pelas hastes da endoprótese, claramente identificadas nas imagens obtidas a cada milímetro de extensão da mesma;
- Volume da luz (VL): representa a soma das áreas mínimas da luz (AML) delineadas após estabelecerem-se os limites da transição entre a luz e a camada íntima do vaso, obtidas a cada milímetro de extensão da endoprótese e nos 5,0 mm que antecedem e sucedem, respectivamente, suas extremidades proximal e distal;
- Volume da hiperplasia intimal (VHI): representa o crescimento de tecido que ocorre entre o stent e a luz vascular. É calculado subtraindo-se o volume da luz intra-stent do volume do stent;
- Obstrução volumétrica da luz (OVL): expressa em percentagem, é a razão entre o VHI e o VS, multiplicada por 100;

- Volume da placa (VP): é obtido pela subtração do volume da luz do volume do vaso.

No programa de computação, foram criados arquivos distintos, para a análise individual dos seguintes segmentos de interesse: 1) intra-stent, delimitado pelas extremidades proximal e distal da endoprótese; 2) borda proximal, situada entre a extremidade proximal do stent e os 5,0 mm do vaso situados imediatamente antes deste local; 3) borda distal, compreendida entre a borda distal da prótese intracoronária e a distância de 5,0 mm imediatamente após este ponto de referência.

A Figura 5 exhibe imagens de um caso analisado em nossa casuística por meio de ACQ eUSIC.

Figura 5. Exemplo das mensurações da angiografia e doUSIC ao longo do período evolutivo, em um caso do grupo A no qual se administraram doses máximas de clopidogrel e atorvastatina no qual se procedeu implante de stent na artéria descendente anterior (5A e 5B). OUSIC realizado ao final do procedimento comprova o bom resultado imediato (5C). No reestudo tardio, aferiu-se estenose intrastent de 13% pela angiografia quantitativa (5D) e discreto grau de HNI pela avaliação ultrassonográfica (5E).

USIC: ultrassom intracoronário.

3.2.7 Definições

- Sucesso angiográfico: obtenção de lesão residual < 10%, com ausência de trombos e dissecções e presença de fluxo coronário normal (TIMI 3);
- Sucesso do procedimento: obtenção de sucesso angiográfico e ausência de complicações maiores na fase hospitalar (óbito, infarto do miocárdio e nova revascularização);
- Infarto peri-procedimento: elevação de CKMB acima de tres vezes o valor de referência, associada ou não ao surgimento de novas ondas Q no eletrocardiograma;
- Cirurgia de emergência: cirurgia de revascularização miocárdica realizada em até 24 h após a intervenção, em situação clínica de isquemia miocárdica no território correspondente ao do vaso tratado;
- Trombose de stent: utilizamos as definições preconizadas pelo *Academic Research Consortium (ARC)*⁵⁷: 1) trombose definitiva: oclusão trombótica do vaso-alvo, confirmada angiograficamente ou pela anátomo-patologia; 2) trombose provável: ocorrência de morte súbita $\leq$ 30 dias após o implante do stent ou infarto relacionado à região da artéria tratada, mesmo sem confirmação angiográfica; 3) trombose possível: morte súbita > 30 dias após o procedimento. Quanto à classificação em relação ao tempo de ocorrência, trombose de stents ainda foi classificada como: aguda

e subaguda (≤ 30 dias); tardia (31 dias - 360 dias) e muito tardia (> 360 dias);

- Reestenose angiográfica: presença de estenose $> 50\%$ no local previamente tratado (que inclui o segmento do stent e os 5 mm proximais e distais ao mesmo), conforme avaliação angiográfica quantitativa;
- Revascularizações adicionais na evolução tardia: nova intervenção percutânea ou revascularização cirúrgica realizadas no vaso previamente tratado, devido à reestenose (revascularização da lesão-alvo) ou não (revascularização do vaso-alvo). Também poderia ser revascularizado um vaso não tratado no procedimento índice (revascularização do vaso não-alvo);
- Infarto do miocárdio: surgimento, após a alta hospitalar, de novas ondas Q patológicas ao eletrocardiograma, em pelo menos duas derivações contíguas, e/ou elevação de marcadores de necrose miocárdica > 2 vezes o valor de referência normal;
- Óbito: todos os óbitos foram considerados como de origem cardíaca, a menos não cardíaca fosse bem estabelecida;
- Eventos cardíacos adversos maiores (ECAM): ocorrência de óbito de origem cardíaca, infarto do miocárdio e revascularização do vaso-alvo na evolução;
- Hemorragias: utilizamos os critérios estabelecidos pelo *Bleeding Academic Research Consortium (BARC)*⁵⁸.

3.2.8 Análise estatística

O cálculo do tamanho da amostra foi feito do método descrito por Armitage e Berry⁵⁹, baseado nos resultados da análise volumétrica intrastent realizada pelo ultrassom intracoronário, ao final de 12 meses de evolução.

A hipótese investigada neste protocolo é a de que a terapêutica empregando doses máximas de manutenção de clopidogrel e atorvastatina seria capaz de reduzir a OVL em pelo menos 35%. Dessa forma, tendo-se como referência para a OVL uma medida de 30% (DP=15%), valor aferido nos estudos clínicos TAXUS I⁶⁰ e II⁶¹ para stents não farmacológicos similares aos utilizados neste estudo, e estabelecendo-se o nível de significância em 5%, com poder do teste de 90% (teste de hipótese tipo monocaudal), calculou-se que haveria necessidade de incluir no mínimo 44 pacientes em cada um dos grupos para comprovar uma redução da OVL com a magnitude citada no grupo que recebeu doses máximas de clopidogrel e atorvastatina.

Levando-se em consideração a possibilidade de perda tardia do seguimento e eventuais desistências dos casos incluídos no estudo, optamos por uma amostra de 100 pacientes, sendo 50 em cada grupo. Os pacientes foram selecionados para os grupos A e grupo B por meio do algoritmo para randomização de Wichmann⁵⁶.

A análise estatística foi realizada utilizando o programa SPSS[®]. As variáveis quantitativas foram apresentadas como média e DP, enquanto as

variáveis qualitativas foram expressas como frequências absolutas e percentagens. A comparação entre as variáveis quantitativas foi feita utilizando-se o teste t de Student. Variáveis que não apresentassem distribuição normal foram comparadas pelo teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Para as comparações referentes às variáveis qualitativas, utilizou-se o teste estatístico do qui-quadrado com correção de continuidade, ou o teste exato de Fischer, quando necessário. A análise dos resultados foi realizada pelo princípio da “intenção de tratamento”.

Resultados

4.1 Características clínicas

Foram recrutados 100 pacientes, portadores de DAC estável, no período de Outubro de 2008 a Abril de 2010, cujas características clínicas encontram-se expostas na Tabela 3.

Tabela 3. Características clínicas dos pacientes randomizados.

Variáveis	Grupo A (n=50)	Grupo B (n=50)	Valor de p
Sexo			0,280
Feminino	13 (26%)	18 (36%)	
Masculino	37 (74%)	32 (64%)	
Idade - média (DP)	58,2 (7,6)	60,4 (6,8)	0,119
Fatores de risco			
Antecedente familiar	15 (30%)	19 (38%)	0,398
Tabagismo	23 (46%)	16 (32%)	0,151
Diabetes melito	18 (36%)	8 (16%)	0,023
Hipertensão arterial	21 (42%)	27 (54%)	0,230
IMC > 30	6 (12%)	4 (8%)	0,505
Dislipidemia	24 (48%)	26 (52%)	0,689
Antecedentes			
Infarto do miocárdio	19 (38%)	15 (30%)	0,398
CRM prévia	1 (2%)	4 (8%)	0,362
Quadro clínico			0,617
Angina CCS I	40 (80%)	39 (78%)	
Angina CCS II	7 (14%)	10 (20%)	
Angina CCS III	2 (4%)	1 (2%)	
Angina CCS IV	1 (2%)	0 (0%)	

DP: desvio padrão; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; CCS: *Canadian Cardiovascular Society*; IMC: Índice de massa corpórea.

Nota-se predomínio significativo de diabéticos no grupo A. Nenhum paciente apresentava ICP prévia.

4.2 Terapêutica farmacológica adjunta

Todos os pacientes foram medicados conforme o protocolo de medicamentos antiplaquetários utilizado no Serviço de Cardiologia Invasiva de nossa instituição, com associação entre o ácido acetil-salicílico e o clopidogrel.

Como descrito anteriormente, após as intervenções, os pacientes do grupo A receberam dose de manutenção de 150mg/ dia (tomada única) de clopidogrel enquanto os do grupo B receberam dose de 75mg/ dia deste medicamento; os p de ambos os grupos receberam a mesma dose de ataque pré-procedimento (600 mg). Foi também prescrita atorvastatina, na dose de 80mg/ dia, para os casos do grupo A e mantida a sinvastatina nos pacientes do grupo B, nas doses de 20 mg/dia em 2 pacientes(4%) e na dose diária de 40 mg para os demais 48 pacientes(96%).

4.3 Características angiográficas

As demais características angiográficas de cada grupo estão expostas na Tabela 4, as quais também se mostraram similares entre os grupos.

Tabela 4. Dados da angiografia pré-procedimento.

Variáveis	Grupo A (n=50)	Grupo B (n=50)	Valor de p
Extensão da DAC			> 0,99
Uniarterial	50 (100%)	50 (100%)	
Artéria tratada			0,327
Descendente anterior	22 (44%)	23 (46%)	
Coronária direita	14 (28%)	14 (28%)	
Circunflexa	14 (28%)	13 (26%)	
Segmento tratado			0,673
Proximal	34 (68%)	32 (64%)	
Médio/distal	16 (32%)	18 (36%)	
Tipo de lesão (ACC/ AHA)			0,505
A	40 (80%)	41 (82%)	
B1	4 (8%)	5 (10%)	
B2	5 (10%)	3 (6%)	
C	1 (2%)	1 (2%)	

DAC: doença arterial coronária; ACC: *American College of Cardiology*; AHA: *American Heart Association*.

A função ventricular esquerda, obtida na angiografia diagnóstica antes do procedimento, encontrava-se preservada ou discretamente comprometida (critério visual) em todos os pacientes.

4.4 Variáveis relacionadas à ICP

Todos os procedimentos foram realizados por via femoral, utilizando cateteres-guia 7F e stents não farmacológicos Liberté (Boston Scientific®, EUA) com diâmetros de 3,0 ou 3,5 mm e extensões de 15 ou 20 mm. A média das pressões de insuflação foi de 11,4 atm (DP 1,7 atm) versus 10,2 atm (DP 1,6 atm) ($p = 0,213$), respectivamente nos grupos A e B. A média da

extensão do segmento tratado foi de 16,5 mm em A (DP 5,1 mm) e 15,6 mm em B (DP 4,2 mm), ($p = 0,664$). A média dos diâmetros dos stents implantados também foi semelhante, sendo respectivamente 3.1 mm (DP = 0.41) e 3.1 mm (DP = 0,39) ($p > 0,99$).

Não houve necessidade do implante de endopróteses não planejadas em nenhum paciente. Obteve-se revascularização completa em todos os casos.

4.5 Evolução clínica até 30 dias

Obteve-se sucesso do procedimento em todos os pacientes e a média do tempo de permanência hospitalar foi de 22,6 horas (DP 7,2 horas) versus 23,4 (DP 7,7 horas) ($p = 0,77$), respectivamente nos grupos A e B.

No final do período inicial de 30 dias de acompanhamento, todos os pacientes foram avaliados clinicamente, conforme preconizado em Métodos.

Nenhum caso apresentou recidiva da angina e não ocorreram casos de trombose de stents, eventos cardíacos adversos maiores ou eventos hemorrágicos maiores; complicações hemorrágicas menores foram observadas em 3 (6%) dos casos de A e em 2 (4%) dos de B ($p > 0,99$). Nenhum paciente interrompeu as medicações do estudo.

4.6 Evolução clínica tardia

Todos os 100 pacientes retornaram para a visita clínica de 12 meses. Na evolução de 12 meses igualmente não foram observadas diferenças significativas no tocante à recorrência da angina.

Os 18 pacientes que apresentaram recidiva da angina foram adequadamente controlados por meio de medicamentos antianginosos, sendo necessária realização de cinecoronariografia antes do prazo estipulado em apenas um caso (grupo B) que apresentou angina CCS III, no qual foi indicada nova intervenção para um vaso não tratado no procedimento índice (na época esta artéria apresentava estenose < 50%). Hemorragias menores (BARC II), foram observadas em 2 (4%) dos casos de A e em 3 (6%) dos de B ($p > 0,99$).

Ocorreram dois óbitos: o primeiro em um paciente do sexo masculino (grupo A), que faleceu subitamente no terceiro mês de evolução, caracterizando trombose tardia possível (único evento com essa suspeita no estudo), e o segundo causado por um IAM sem elevação do segmento ST, no quarto mês de evolução (grupo B).

Os eventos clínicos e os procedimentos de revascularização indicados até o final do período de observação estão discriminados na Tabela 5.

Tabela 5. Evolução clínica tardia entre 30 dias e 12 meses.

Variáveis	Grupo A (n=50)	Grupo B (n=50)	Valor de p
Assintomáticos	41 (82%)	39 (78%)	0,617
Angina	8 (16%)	10 (20%)	0,617
Angina (classe CCS)			>0,99
CCS I	6 (75%)	8 (80%)	
CCS II	2 (25%)	1 (10%)	
CCS III	0	1 (10%)	
Infarto do miocárdio	1 (2%)	1 (2%)	>0,99
Novas revascularizações	2 (4%)	2(4%)	>0,99
do vaso-alvo	2 (4%)	1 (2%)	
da lesão-alvo	2 (4%)	1 (2%)	
do vaso não- alvo	0	1 (2%)	
Hemorragia menor (BARC II)	4(8%)	6(12%)	0,505
Óbito	1 (2%)	1 (2%)	>0,99
ECAM	6(12%)	8(18%)	0,564

CCS: *Canadian Cardiovascular Society*; ECAM: eventos cardíacos adversos maiores; BARC: *Bleeding Academic Research Consortium*

Todos os que necessitaram revascularização adicionais na evolução encontravam-se com angina do peito grau II ou III no momento do reestudo tardio. A aderência às medicações protocolares foi de 100% em ambos os grupos, no período compreendido entre 30 dias e 12 meses após a ICP índice.

4.7 Exames laboratoriais

Os resultados dos exames laboratoriais realizados antes do procedimento índice, aos seis meses e ao final do estudo encontram-se discriminados na Tabela 6, observando-se níveis da fração LDL do colesterol significativamente menores em A.

Tabela 6. Resultados dos exames laboratoriais realizados durante o estudo.

Variáveis	Grupo A Média (DP)	Grupo B Média (DP)	Valor p *
LDL col			
Pré	108,5 (27,8)	108,1 (38,1)	0,781
6 meses	82,1 (16,4)	94,2 (33,8)	0,017
12 meses	63,9 (18,3)	96,1 (39,5)	<0,001
HDL col			
Pré	39,7 (9,8)	39,8 (10,1)	0,837
6 meses	40,3 (9,0)	42,4 (8,5)	0,193
12 meses	38,5 (8,7)	43,5 (8,2)	0,003
Triglicérides			
Pré	128 (72)	154 (103)	0,137
6 meses	117 (49)	109 (33)	0,365
12 meses	144 (87)	138 (67)	0,717
Creatinina			
Pré	1,1 (0,2)	1,0 (0,4)	0,526
6 meses	1,1 (0,3)	1,0 (0,3)	0,124
12 meses	1,1 (0,3)	1,1 (0,4)	0,892
Glicemia			
Pré	112 (48)	98 (30)	0,098
6 meses	101 (28)	97 (26)	0,405
12 meses	116 (49)	107 (33)	0,302
CPK			
Pré	80 (59)	95 (49)	0,234
6 meses	83 (39)	76 (30)	0,285
12 meses	93 (61)	85 (42)	0,433

DP; desvio padrão; LDLcol: fração do colesterol de alta densidade ; HDLcol : fração do colesterol de baixa densidade ; CPK: creatinofosfoquinase

4.8 Resultados da angiografia coronária quantitativa

As medidas da angiografia quantitativa foram obtidas em todos os casos nas fases pré- ICP e pós- ICP. Ao final do estudo foram realizadas mensurações em 49 pacientes de cada grupo, ordenadas na Tabela 7, não sendo observadas quaisquer diferenças significantes entre os grupos.

Tabela 7. Dados da angiografia quantitativa nos grupos A e B.

Variáveis pré- ICP	Grupo A média (DP)	Grupo B média (DP)	Valor de p
DRI	2,9 (0,4)	2,9 (0,4)	0,711
Diâmetro mínimo da luz	1,0 (0,3)	0,90 (0,2)	0,462
Grau de estenose (%)	68,0 (8,1)	68,7 (5,9)	0,649
Extensão da lesão	16 (5)	15 (4)	0,664
Variáveis pós- ICP	Grupo A média (DP)	Grupo B média (DP)	Valor de p
DRI	3,1 (0,4)	3,1 (0,4)	0,782
Diâmetro mínimo da luz	3,0 (0,4)	3,0 (0,4)	0,694
Grau de estenose (%)	2,3 (1,8)	3,6 (3,3)	0,024
Ganho agudo	2,1 (0,5)	2,1 (0,4)	0,902
Variáveis da angiografia tardia	Grupo A média (DP)	Grupo B média (DP)	Valor de p*
DRI	2,8 (0,4)	2,7 (0,4)	0,555
Diâmetro mínimo da luz	2,2 (0,6)	1,9 (0,6)	0,128
Perda tardia da luz	0,9 (0,5)	1,1 (0,7)	0,223
Grau de estenose (%)	21,4	29,6	0,164
Reestenose binária (%)	8,1	8,2	> 0,99

ICP: intervenção coronária percutânea; DP: desvio padrão; DRI: diâmetro de referência interna

Em relação aos diabéticos, a PTL foi semelhante entre portadores e não portadores desta afecção no grupo A, respectivamente 1,0 (DP 0,7) mm vs 0,8 (DP 0,5) mm; $p = 0,250$, o mesmo ocorrendo entre os diabéticos de A e B 1,0 (DP = 0,7) mm vs 1,2 (DP = 0,9) mm; $p = 0,543$.

4.9 Resultados do USIC

As principais variáveis obtidas pela análise ultrassonográfica obtidas imediatamente após o procedimento foram repetidas ao final de doze meses, e também não revelaram diferenças significativas. As respectivas

mensurações estão descritas na Tabela 8. Após a última avaliação clínica realizada aos 12 meses de evolução os pacientes foram informados sobre o final do estudo e foram encaminhados para acompanhamento clínico de rotina na Seção de Angioplastia Coronária da Instituição. O acompanhamento dos mesmos a partir desse momento ficou a cargo da equipe médica da Seção, e conforme os protocolos vigentes e descritos em diretrizes.

Tabela 8. Resultados imediatos e tardios do USIC nos grupos A e B

Variáveis	Grupo A Média (DP)	Grupo B Média (DP)	valor p
Resultados imediatos	N= 50	N= 50	
Volume do vaso (mm ³)	313, (163,3)	322,3 (131,5)	0,763
Volume do lúmen (mm ³)	151, (89,3)	151,6 (62,8)	0,969
Volume do stent (mm ³)	148,5 (85,8)	151,5 (62,8)	0,851
Volume da placa (mm ³)	162,4 (80,1)	170,7 (74,2)	0,607
Reestudo tardio	N= 49	N= 49	
Volume do vaso (mm ³)	324,4 (173,)	316,2 (119,5)	0,826
Volume do lúmen (mm ³)	112,3 (65,1)	96,9 (34,8)	0,226
Volume do stent (mm ³)	174,3 (87,3)	164,1 (57,3)	0,570
Volume da placa (mm ³)	209,3 (112,5)	219,3 (94,6)	0,702
VHI (mm ³)	61,8 (35,4)	66,3 (31,6)	0,587
OVL (%)	36,3 (10,3)	40,1 (10,9)	0,145

USIC; ultrassom intracoronário; DP: desvio padrão; VHI: volume de hiperplasia intimal; OVL: obstrução do volume da luz.

A subanálise dos diabéticos demonstrou que no grupo A não houve diferença significativa entre diabéticos e não diabéticos no tocante ao VHI [69,0 mm³ (DP 36,5 mm³) vs 57,2 mm³ (DP 34,8 mm³); p = 0,33], o mesmo

ocorrendo na comparação entre os diabéticos de A e B [69,6 mm³ (DP 37,9 mm³) mm³ vs 68,1 mm³ (DP 48.1mm³) ; p = 0,389]. Em relação à OVL, ela foi significativamente maior nos diabéticos de A quando comparada aos não diabéticos deste mesmo grupo [43,1% (DP= 8,8%) vs 37,9% (DP = 7,0%); p = 0,027], e não diferiu entre os diabéticos de A e B [43,1% (DP = 8,8%) vs 41,7% (DP = 7,1%); p = 0,696].

4.10 Procedimentos após o término do período de acompanhamento

Após a última avaliação clínica realizada aos 12 meses de evolução os pacientes foram informados sobre o final do estudo e foram encaminhados para acompanhamento clínico de rotina na Seção de Angioplastia Coronária da Instituição. O acompanhamento dos mesmos a partir desse momento ficou a cargo da equipe médica da Seção, e conforme os protocolos vigentes e descritos em Diretrizes.

Discussão

5.1 Considerações preliminares

Diante dos nossos resultados, e considerando a ótima implementação do protocolo de medicações, no qual observamos máxima aderência dos dois grupos, concluímos que as doses máximas de clopidogrel e atorvastatina pós-ICP com stents não farmacológicos não foram capazes de reduzir significativamente a reestenose pós-ICP.

5.2 Considerações relacionadas ao protocolo

5.2.1 Escolha do grupo populacional e do modelo do stent

Optamos como grupo de estudo por pacientes com doença coronária estável, de baixo risco clínico e complexidade anatômica reduzida, de modo a excluir variáveis confundidoras, que pudessem influenciar os resultados. Além disso, como nosso interesse principal era a realização da angiografia de controle aos 12 meses após a ICP, a inclusão de casos mais complexos e predispostos às complicações aterotrombóticas poderia comprometer essa meta.

Quanto à escolha de stents não farmacológicos, vale ressaltar que esta prática é rotineira e majoritária em hospitais brasileiros, conforme relato

recente do Registro CENIC da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista, o que também ocorre na maioria absoluta dos países da América Latina e Leste Europeu, entre outros⁶². Além disso, esta conduta encontra respaldo não só nas substanciais vantagens das endopróteses sobre o balão, mas também nos excelentes resultados dos stents não farmacológicos de última geração³⁻⁶. Entre estes, nossa escolha pelo stent Liberté[®] fundamentou-se nas qualidades deste modelo de quarta geração, entre as quais destacam-se duas: 1) hastes de fina espessura (38 μ), que causam menor dano à parede do vaso, predispondo a menores taxas de recidiva, em relação às gerações anteriores e 2) excelente navegabilidade e flexibilidade, associadas a ótima força radial⁶³.

Também deve ser destacado que, devido às grandes semelhanças do stent Liberté[®] com o stent Express-I[®], que o antecedeu, e que foi extensamente avaliado nos estudos TAXUS I e II^{60, 61}, justifica-se o cálculo da nossa amostra com base nos resultados ultrassonográficos daquele stent, aferidos no estudo TAXUS II⁶¹.

5.2.2 Terapêutica antiplaquetária adjunta

Como citado na Introdução, atualmente o protocolo de medicamentos antiplaquetários em pacientes tratados com stents prevê a associação do AAS a um composto tienopiridínico de segunda geração⁶⁴⁻⁶⁶, associação que se tornou prevalente na rotina dos diversos Serviços de Cardiologia Intervencionista⁶⁷⁻⁶⁹. Quanto às doses utilizadas, desde a publicação dos resultados dos estudos CLASSICS²⁹ e CREDO³⁰, a recomendação para o

uso do clopidogrel prevê uma dose de ataque de 300mg, pelo menos seis horas antes da intervenção (idealmente 24 horas antes), seguida da dose de manutenção de 75mg/dia, segundo todas as últimas Diretrizes, em situações de doença coronária estável⁶⁷⁻⁶⁹. Contudo, devido a uma grande variabilidade da resposta aguda ao efeito antiplaquetário do clopidogrel, aproximadamente 50% dos pacientes não atingem os níveis ideais, ou seja, superiores a 80% de inibição da agregação plaquetária⁷⁰. Por isto, doses alternativas foram testadas e estudos subseqüentes demonstraram que utilizar dose de 600mg gera maior benefício clínico⁷¹⁻⁷⁴.

Já em relação à dose de manutenção, prescreve-se rotineiramente 75mg/dia, na maioria absoluta dos pacientes. Há também possibilidade de resposta insuficiente a esta dose diária, em pacientes não respondedores ou respondedores parciais. Para estes, alguns estudos avaliaram o impacto de uma dose de manutenção duplicada, ou seja, 150mg/dia, em tomada única⁷⁵. Por exemplo, no estudo OPTIMUS, que comparou pacientes com DAC randomizados para utilizarem doses de manutenção de 75mg ou 150mg, demonstrou-se que a dose maior foi capaz de reduzir significativamente a agregação plaquetária [51,0% (DP 9%) versus 39,1% (DP 12%); $p = 0,001$]; porém, esta vantagem laboratorial não gerou benefícios clínicos significantes, ainda que não tenham ocorrido complicações hemorrágicas em qualquer momento da investigação⁷⁶. Outro estudo, o ISAR-CHOISE 2, comparou estas diferentes doses de clopidogrel pós-ICP, encontrando resultados similares⁷⁵. Uma crítica comum a estes dois ensaios é que ambos não apresentavam tamanhos de amostra

suficientemente capazes para avaliar o real efeito clínico da dose duplicada; em outras palavras, o verdadeiro impacto clínico da dose de 150 mg/dia ainda hoje é desconhecido, o que justifica nossa investigação.

Um diferencial do protocolo utilizado na presente investigação foi o fato de que além de utilizar a dose dupla de 150 mg, nós a mantivemos por um mês, já que nos ensaios clínicos prévios esta dose era administrada apenas por cinco a sete dias⁷⁵⁻⁷⁸. Isto foi decidido na tentativa de se atingir e manter menores níveis de agregação plaquetária por um período de tempo mais longo, o que seria mais propício para captar algum impacto clínico, caso exista.

Mesmo nos dias atuais, com a disponibilidade de antiplaquetários mais potentes do que o clopidogrel, nosso protocolo ainda se justifica, pois a recomendação baseada em evidências destes novos agentes restringe-se no momento ao âmbito das SCA, no qual seu benefício foi verificado, ainda assim à custa de maiores taxas de complicações hemorrágicas. Isto torna o uso mais rotineiro destes agentes, estendendo-o aos pacientes estáveis, ainda dependente de uma rigorosa avaliação risco-benefício, o que dificilmente ocorreria em casos de baixo risco clínico como os de nossa casuística^{67-69, 79}.

5.2.3 Escolha da estatina

As estatinas, introduzidas na prática nos anos 80, são medicamentos potentes e seguros para o tratamento das dislipidemias, com importante

efeito redutor dos níveis do LDL-colesterol, além de aumentar o HDL-colesterol, o que sempre se busca em portadores de DAC⁸⁰⁻⁸².

Comprovou-se que esta classe de fármacos também apresenta outras ações benéficas na prevenção cardiovascular, como os efeitos: anti-inflamatório, antiproliferativo, anti-oxidante e antitrombótico⁸³⁻⁸⁶. Estes, assim chamados efeitos pleiotrópicos, poderiam também ser efetivos para a modulação da HNI, já que na gênese do reparo vascular, alguns desses fenômenos estão envolvidos, mais especificamente a inflamação aguda e crônica⁸⁶.

Estudos clínicos prévios, desenvolvidos para testar a hipótese de que a estatina teria impacto no controle da HNI, não foram bem sucedidos^{86, 87}. Tais resultados poderiam ser decorrentes do conhecido fato de que a fluvastatina, utilizada em ambos LIPS e FLARE, é o composto menos potente da classe, tanto em relação à capacidade de reduzir os lípides quanto à intensidade dos efeitos pleiotrópicos^{87, 88}.

Com esses resultados negativos, mas não definitivos, tem se especulado mais recentemente que a prescrição de um composto mais potente, administrado em doses máximas, seria capaz de melhorar os resultados pós-ICP imediatos e, eventualmente, também os tardios. No estudo NAPLES II, em que se comparou atorvastatina 80mg versus nenhuma estatina, observou-se que a taxa de infarto peri-procedimento foi de 9,5% no grupo estatina versus 15,8% no grupo placebo ($p = 0,014$)⁸⁹. Contudo este estudo, restrito à fase hospitalar, não esclareceu o eventual o impacto de um composto mais potente na fase tardia.

Baseados nestas evidências e na falta de achados definitivos, elaboramos a hipótese de que o emprego de uma estatina mais potente, administrada em dose máxima, como a atorvastatina na dose de 80 mg/dia, poderia trazer vantagens significativas no tocante à ocorrência de reestenose, com redução da HNI e dos eventos cardiovasculares maiores.

5.2.4 Ultrassom intracoronário como método de avaliação

Desde a introdução do balão até os dias atuais, métodos não invasivos e invasivos de imagem têm sido utilizados para avaliar os resultados das ICP⁹⁰⁻⁹⁵. A experiência mostra que quando o objetivo dos estudos é reduzir os desfechos clínicos adversos, são necessários grandes amostras, o que, na prática, inviabiliza um recrutamento unicêntrico, como o deste ensaio.

Já estudos com foco nas variáveis da angiografia quantitativa necessitam de amostras menores, em especial se associados ao USIC, pois estes métodos de grande sensibilidade permitem a avaliação de outras variáveis, em geral contínuas, dependentes de fenômenos frequentes, como aqueles relacionados ao reparo tecidual, que ocorrem em todos os casos⁹⁶. Em outras palavras, a escolha de desfechos ultrassonográficos, além de permitir melhor avaliação do processo reparativo, possibilita que se chegue a conclusões bem mais precisas e com uma amostra de tamanho bem inferior.

Desta forma, optamos por privilegiar as mensurações do USIC como objetivo primário do estudo, por sua capacidade e precisão na análise dos resultados, em muitos aspectos próxima a obtida com a histologia. Além

disso, o método é hoje muito difundido na Cardiologia Intervencionista, sendo amplamente disponível e reprodutível, diante da experiência acumulada⁹⁷⁻¹⁰¹.

Preconizamos sua realização em dois momentos: ao final do procedimento índice, com a finalidade de evitar implantes imperfeitos que pudessem impactar negativamente nos resultados tardios, e ao final de 12 meses, momento no qual os resultados tardios já se encontram consolidados, permitindo avaliar o efeito praticamente definitivo de qualquer intervenção sobre a HNI⁹⁶.

Por fim, como nosso protocolo previa o implante de stents de diferentes extensões, optamos pela obstrução do volume da luz como variável representativa do objetivo primário do estudo, que independe da extensão do stent implantado.

5.3 Considerações relacionadas aos resultados

5.3.1 Influência das características clínicas e angiográficas de base

A experiência clínica mostra que algumas características de base são comprovadamente associadas à HNI e, em consequência, a maiores taxas de reestenose. Dentre estas, destacam-se: a presença do diabetes melito, a insuficiência renal em fase dialítica, os vasos-alvo de fino calibre, em especial se apresentarem lesões longas¹⁰²⁻¹⁰⁵.

O diabetes é um distúrbio metabólico complexo, causador de uma série de complicações graves na microcirculação e em vários territórios vasculares, incluindo as artérias coronárias¹⁰⁶. Contribuem para esse fenômeno adverso: a disfunção endotelial, a exacerbação da atividade plaquetária e o aumento da liberação dos fatores de crescimento. No território coronário, o diabetes pode predispor não só à progressão da aterosclerose, mas também à substancial aumento das taxas de reestenose pós-ICP¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

Em nosso estudo, apesar da randomização e, portanto, da alocação aleatória dos casos, observamos predomínio significativo de pacientes diabéticos no grupo A, [18 (36%) versus 8 (16%) , $p = 0,023$], o que poderia, numa avaliação superficial, influenciar negativamente os resultados, atenuando o eventual efeito anti-reestenótico das maiores doses do antiplaquetário e do hipolipemiante, e assim tornar a comparação com o grupo controle sem significância estatística. Contudo, tratando-se de população de baixo risco clínico e angiográfico, também os diabéticos aí incluídos comungam destas características, de menor risco, tanto é verdade que o grupo A exibiu, em média, taxas de glicemia próximas dos limites superiores da normalidade e semelhantes as do grupo B, ao longo de todo o período de observação, achados que possivelmente igualaram os dois grupos no que concerne ao efeito desta condição, no longo prazo. Além disso, a análise feita pela ACQ (PTL) e pelo USIC (VHI e OVL), para atender ao terceiro objetivo secundário (subanálise dos diabéticos), demonstra

claramente que os desfechos de ambos os grupos, quanto à intensidade da HNI, não é diferente.

Quanto aos demais fatores clínicos e angiográficos predisponentes de reestenose, ou foram excluídos na seleção dos pacientes ou não diferiram significativamente entre os grupos (Tabela 4 – página 39).

5.3.2 Influência das variáveis relacionadas ao procedimento

Algumas variáveis especificamente relacionadas ao procedimento associam-se a maiores taxas de reobstrução coronária: o implante de múltiplas endopróteses, as lesões residuais exageradas (acima de 20% pela angiografia quantitativa) e os menores DML pós- ICP¹⁰⁵. A realização do USIC imediatamente após a intervenção possibilitou a obtenção de resultado ótimo nos procedimentos realizados em ambos os grupos, conforme exibem as Tabelas 5 e 6. Em nossa série, nenhum paciente necessitou do implante de stents não planejados e os resultados da angiografia realizada imediatamente após a ICP não evidenciaram diferenças entre os grupos, em relação ao GA e à lesão residual.

5.3.3 Resultados clínicos precoces e tardios

Os resultados clínicos obtidos em nosso estudo foram de excelência, já que nenhum paciente apresentou eventos maiores, tanto na fase hospitalar, quanto até o final do primeiro mês de evolução. Estes resultados se assemelham aos observados em outros estudos da atualidade que

avaliaram pacientes com características clínicas e angiográficas semelhantes^{109, 110}.

Em relação aos resultados clínicos tardios, é de se destacar que apenas dois casos do grupo A e um paciente do grupo B foram submetidos à revascularização da lesão-alvo (3/100 pacientes - 3%). Todos estes procedimentos foram indicados pela presença de isquemia miocárdica, excluindo situações de reflexo óculo-estenótico. Assim, 97 casos (97% da amostra avaliada) permaneceram livres da necessidade de revascularização percutânea ou cirúrgica da lesão-alvo após o tratamento-índice.

A Tabela 9 compara nossos resultados com os relatados nos braços não farmacológicos de ensaios clínicos contemporâneos, que avaliaram casos com perfil clínico e angiográfico semelhantes ao desta amostra, em pacientes que receberam stents não revestidos, de gerações anteriores.

Tabela 9. ECAM em estudos de prevenção de reestenose pós-ICP, caracterizados pela inclusão de pacientes eletivos e com lesões alvo de baixa complexidade.

Variáveis	Pavanello		RAVEL ¹²⁹	SIRIUS ¹³⁰	TAXUS II ⁶¹
Stent	Liberté®		Bx Velocity®	Bx Velocity®	Express I®
Pacientes	A (50)	B(50)	118	525	214
Diabetes (%)	36	16	21,2	28,1	14,5
ECAM(%)	12	18	29,7	18,9	21,7
Óbito(%)	2	2	1,7	0,6	0,8
IAM(%)	2	2	4,2	3,2	5,3
RVA (%)	4	2	22,9	19	14,4

ECAM: eventos cardiovasculares adversos maiores; IAM: infarto agudo do miocárdio; RVA:revascularização do vaso- alvo

Podemos observar que os nossos resultados tenderam a ser melhores do que os aferidos nos demais estudos, o que pode ser explicado

por, pelo menos, quatro razões: 1) as hastes dos stents utilizados naqueles estudos eram bem mais espessas, predispondo a mais recidivas, ao contrário do modelo empregado na nossa série, de hastes mais finas; 2) pela boa técnica de implante observada no nosso estudo, o que pode ser comprovado pela ausência de dissecções, que obrigassem à utilização de stents não planejados, assim como pelos resultados da ACQ (lesão residual, GA); 3) no estudo RAVEL¹⁰⁹ a média do diâmetro de referência foi em torno de 2,6 mm, inferior ao verificado em nossa amostra, pois as ICP em vasos de menor calibre sempre se associam a maior taxa de reestenose e 4) pelos cuidados clínicos implementados, representados pela elevada aderência dos pacientes à prescrição médica.

5.3.4 Resultados da angiografia coronária tardia e do USIC

Neste estudo, obteve-se um percentual excepcional de avaliações angiográficas tardias, 98% em ambos os grupos, superior ao obtido por outras investigações que analisaram populações com perfil clínico semelhante ao do nosso estudo¹⁰⁹. Isto é de grande valia, pois quando são estudados menos do que 70% da amostra, a tendência é investigar-se mais frequentemente casos com suspeita clínica de recorrência, subestimando o real impacto dos tratamentos em avaliação. Todos estes casos também foram submetidos ao ultrassom intracoronário, percentual igualmente muito superior ao da maioria das investigações anteriores que avaliaram antiplaquetários e estatinas¹¹⁰⁻¹¹².

A Figura 6 ilustra os resultados da ACQ e do USIC, nas fases imediata e tardia, em um dos pacientes de nossa casuística.

Figura 6. Imagens da angiografia e do ultrassom nas fases imediata e tardia de um paciente do grupo A, no qual foi tratada estenose grave da coronária direita (6A e 6B). Ao final do procedimento observa-se stent bem expandido e apostado, na imagem do (USIC) (6C). No reestudo tardio, aferiu-se estenose intrastent de 44% pela angiografia quantitativa (6D). O USIC demonstrou HNI não exuberante (6E), ratificando as conclusões do estudo.

5.3.4.1 Antiplaquetários no controle da reestenose intrastent

Como os fenômenos trombóticos estão implicados na patogênese da reestenose, os agentes antiplaquetários sempre foram aventados como potencialmente capazes de prevenir sua ocorrência. A Tabela 10 expõe os resultados dos principais estudos que avaliaram esta hipótese.

Tabela 10. Estudos clínicos que avaliaram agentes antiplaquetários na prevenção da reestenose.

Variáveis	ERASER ¹¹²	TRAPIST ¹¹⁰	DANTE ¹¹¹	CREST ¹¹³
Medicamento	Abciximab x Placebo	Trapidil x Placebo	Abciximab x Placebo	Cilostazol x Placebo
Stent	Palmaz Schatz®	Wallstent®	Multilink Tetra®	ND
Pacientes	215 x 191	131 x 137	47 49	354 x 351
Diabéticos(%)	11,3 x 18,7	21 x 20	100	23 x 28
Perda tardia da luz (mm)	0,63 0,88 (p > 0,10)	1,04 x 1,12 (p = 0,23)	1,03 x 1,07 (p = 0,70)	0,91 x 1,06 (p = 0,01)
Reestenose binária (%)	11,6 x 19,4 (p > 0,10)	24 x 31 (p = 0,24)	17,8 x 22,9 (p = 0,50)	20,8 x 31,4 (p = 0,01)
ECAM (%)	24 (p > 0,10)	22 x 20 (p = 0,71)	19,1 x 20,4 (p = 0,90)	19 x 19 (p = 0,89)
VHI (mm³)	NR	109 (96) x 93 (79) (p = 0,16)	53(28,5) x 61(40,8) (p = 0,30)	NR
OVL (%)	25 (14) x 29 (14) (p > 0,10)	38 (18) x 36 (21) (p = 0,32)	41 (21) x 40 (18) (p = 0,90)	NR

ECAM: eventos cardíacos adversos maiores; VHI: volume de hiperplasia intimal; ND: não discriminado; OVL: obstrução volumétrica da luz; NR: não relatado

Como se pode observar, foram testados diferentes fármacos por via sistêmica, com mecanismos e intensidades de ação distintos, sendo que na quase totalidade dos estudos não houve efeito benéfico significativo, tanto do ponto de vista clínico (ECAM), quanto em relação aos aspectos angiográfico (PTL e reestenose binária) ou ultrassonográfico (VHI e OVL).

A única exceção foi o cilostazol, medicamento administrado por via oral, que atua na via da fosfodiesterase, avaliado por meio de vários estudos, quase todos realizados na região asiática, associado ou não à dupla terapêutica antiplaquetária¹¹³. No entanto, mesmo com estes

resultados aparentemente positivos, a comunidade médica ainda não está convencida de que este medicamento é de fato efetivo para esta indicação, em razão da grande heterogeneidade dos estudos, em especial no tocante aos tipos de medicamentos usados como controles. Por isto, até o momento, nenhuma sociedade médica recomendou o seu uso com esta finalidade^{24, 67-69}.

A presente investigação ratificou estas impressões, demonstrando que também a dose dupla de clopidogrel, até então não avaliada, é ineficaz na prevenção das recidivas.

5.3.4.2 Estatinas na prevenção da reestenose intrastent

Como já citado, por suas propriedades antiproliferativas, as estatinas foram aventadas como potencialmente capazes de prevenir a reestenose⁸³⁻⁸⁴. Esta possibilidade, avaliada pelo USIC, foi inicialmente estudada por Prati et al, que analisaram o benefício do emprego da pravastatina em 55 pacientes de angina estável tratados por meio de ICP, evidenciando discreta redução de tecido neointimal intrastent, porém, sem tradução clínica deste benefício. Neste estudo, 28 pacientes (31 stents implantados) receberam 40 mg/dia de pravastatina e foram comparados com um grupo controle, constituído por 27 pacientes (30 stents implantados), que não receberam hipolipemiantes. No USIC realizado com média de 13 meses de seguimento, o DML tardio no grupo pravastatina foi semelhante ao do grupo controle [2,43 mm (DP 0,58 mm) vs 2,17 mm (DP 0,59 mm); $p = \text{NS}$], o mesmo ocorrendo em relação à PTL [0,28 mm (DP 0,39 mm) vs

0,63 mm (DP 0,37 mm); $p = \text{NS}$]. Entretanto, o porcentual de OVL foi significativamente menor no grupo tratado [21% (DP 11%) vs 29% (DP 11%); $p < 0.03$], demonstrando a possibilidade de benefício clínico⁸⁶.

Estes resultados motivaram a realização de um ensaio randomizado, especificamente desenhado para avaliar o potencial das estatinas na redução da reestenose angiográfica: o FLARE, que utilizou agora a fluvastatina. Este foi o primeiro estudo randomizado que efetivamente avaliou de forma prospectiva e randomizada o possível benefício de estatinas na prevenção da reestenose, comparando doses máximas da fluvastatina e placebo, em portadores de angina estável e lesões coronárias primárias, tratados com o balão. Os pacientes receberam fluvastatina 40 mg duas vezes ao dia ou placebo, por duas a quatro semanas, antes do procedimento e nas 26 semanas subsequentes. Apesar de ocorrer uma prevalência de morte e de infarto do miocárdio significativamente mais baixa nos que utilizaram o princípio ativo (1,4% versus 4,0%; $p = 0,025$). O DML tardio mostrou-se semelhante entre os grupos (1,55 mm DP 0,59 mm versus 1,53 mm DP 0,58 mm; $p=0,77$), assim como não foi observado qualquer vantagem significativa em relação à reestenose binária (28% no grupo fluvastatina versus 31% no placebo; $p = 0,42$)⁸⁷.

Apesar de não ter como foco a prevenção da reestenose, outro estudo interessante de se mencionar é o LIPS, que avaliou de forma prospectiva e randomizada, ainda a fluvastatina versus placebo em 1.677 pacientes submetidos à ICP com o balão ou com stents não revestidos, tendo como objetivo primário comprovar a redução de ECAM nos que

receberam a estatina, em quatro anos de evolução. A média do tempo entre o início do tratamento e a ICP foi de dois dias. Os pacientes foram reavaliados seis semanas após a intervenção e a cada seis meses, com média de seguimento de 3,9 anos. O objetivo primário ocorreu em 181 (21,4%) dos 844 pacientes do grupo da fluvastatina e em 222 (26,7%) dos 833 pacientes do grupo placebo, com redução de risco relativo de 0,78 (IC 95% 0,64-0,95, $p = 0,01$). A redução de risco observada com a fluvastatina ocorreu de forma similar, independentemente dos níveis basais de LDL-c. Embora não tenha fornecido dados específicos sobre a reestenose, as curvas de sobrevida divergiram após um ano e meio de seguimento; esta observação é altamente sugestiva de que o benefício decorreu da prevenção secundária e não propriamente de redução da recorrência da lesão, fenômeno restrito ao primeiro ano após a ICP⁸⁸.

5.4 Justificativas para a falha da terapêutica administrada por via sistêmica na prevenção da reestenose

O emprego de agentes farmacológicos por via sistêmica com o objetivo de prevenir este fenômeno sempre foi muito investigado, por sua relevância, já que a eventual descoberta de um agente eficaz ofereceria um método simples e universal, de fácil implementação e de baixo custo para se prevenir a recorrência. Entretanto, até o presente momento, como já comentado, nenhum medicamento, de forma isolada ou em associação, foi identificado como eficiente e recomendado em consensos ou

Diretrizes^{24, 67-69}, a despeito de resultados positivos ocasionais, como os já anteriormente descritos com o cilostazol¹¹³.

As prováveis razões para o insucesso da prevenção farmacológica da reestenose por via sistêmica são várias, entre as quais se destacam:

- As diferenças entre as espécies, ou seja, as várias diferenças orgânicas entre os animais de experimentação, nos quais os diversos medicamentos foram inicialmente testados, e os aspectos biológicos e anatômicos do ser humano¹¹⁴;
- O fato que na era do balão o mecanismo predominante na patogênese da reestenose era o remodelamento crônico, sobre o qual os fármacos eram ineficazes. O mesmo não ocorreu na era dos stents não revestidos, pois a recidiva após o implante destes dispositivos é exclusivamente constituída pela HNI, ou seja, a falha neste cenário demonstra a real ineficácia da prevenção da reestenose com as medicações administradas por via sistêmica, evidenciando a necessidade da procura por outras opções terapêuticas¹¹⁵⁻¹¹⁸;
- As discrepâncias marcantes das doses prescritas, já que nos estudos experimentais utilizaram-se dosagens duas a três vezes superiores às usuais. Como não foi viável transpor a prescrição destas doses para a prática clínica, comprometeu-se a obtenção de concentrações efetivas dos medicamentos nos locais do dano vascular, onde nos inserimos^{118, 119}.

5.5 Outras opções para a redução da reestenose

A falha das medicações administradas por via sistêmica levou os investigadores a avaliarem outros métodos, com a finalidade de controlar a HNI e, em consequência, a reestenose intrastent: 1) o emprego de radiação não ionizante (luz, calor, frio e ultrassom); 2) o uso da radiação ionizante (braquiterapia); 3) a liberação local de medicamentos por meio de vários instrumentais, dentre os quais estão os stents com liberação de medicamentos. Neste universo, a braquiterapia e o implante dos stents farmacológicos obtiveram os melhores resultados, justificando breves comentários a seu respeito¹²⁰⁻¹²³.

A braquiterapia é uma modalidade terapêutica que exige complexa infraestrutura, pois além de materiais específicos, de alto custo, requer a formação de uma equipe multidisciplinar, com a presença de oncologista e técnicos em radiação. Seu potencial de causar malignidade é pouco conhecido, e seus reais benefícios restringiram-se apenas ao tratamento da reestenose intra-stent^{124, 125}.

O advento dos stents farmacológicos, que se mostraram mais eficazes do que a braquiterapia em casos de reestenose intrastent, tornou-a obsoleta na prática clínica rotineira, como demonstraram os resultados dos estudos clínicos randomizados SISR e TAXUS V ISR^{126, 127}.

Já os stents farmacológicos constituem-se, até a presente data, na alternativa mais eficaz na prevenção da reestenose e suas consequências⁶⁷. A primeira experiência clínica com este novo modelo de stent foi realizada

por Sousa et al. no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, no estudo FIM, não tendo sido observado nenhum caso de reestenose angiográfica nos 30 casos incluídos, em consequência da virtual eliminação da HNI. No primeiro ano de evolução, não ocorreram eventos cardíacos maiores¹²⁸.

Estes resultados foram posteriormente ratificados pelos primeiros estudos randomizados envolvendo amostras maiores de pacientes¹²⁹⁻¹³², conforme exposto na Tabela 11.

Tabela 11. Principais resultados dos estudos RAVEL e SIRIUS.

Variáveis	Estudo RAVEL			Estudo SIRIUS		
	Sirolimus	Controle	p	Sirolimus	Controle	P
Pacientes	120	118	-	533	525	-
Reestenose (%)	0	26,6	< 0,001	8,9	36,3	< 0,001
PTL (mm)	0,1	0,8	<0,001	0,2	1,0	< 0,01
DMLpós-ICP (mm)	2,5	2,4	NS	2,7	2,7	NS
DML tardio (mm)	2,4	1,6	<0,001	2,5	1,7	< 0,01
RLA (%)	0	22,9	< 0,001	4,1	16,6	< 0,01
VHI (mm ³)	2,0	37	< 0,001	4,1	55,8	< 0,001

DML: diâmetro mínimo da luz; RLA: revascularização da lesão- alvo; PTL: perda tardia da luz; VHI: volume de hiperplasia intimal.

A ocorrência de maiores taxas de trombose tardia foi posteriormente eliminada pela divulgação dos resultados de grandes registros de mundo real, que ratificaram o efeito de redução significativa das revascularizações decorrentes de reestenose, sem aumento concomitante de infarto ou óbito⁶⁹. Além disso, no subgrupo dos casos mais graves (indicações *off label*)

observou-se redução significativa da mortalidade nos pacientes que receberam os modelos de stents com liberação de medicamentos⁶⁹.

5.6 Limitações

Como não foram incluídos nesta investigação pacientes com síndromes coronárias agudas, os com DR inferior a 3,0 mm ou superior a 3,5 mm, os com estenoses situadas em enxertos venosos e os com lesões-alvo de maior complexidade (reestenóticas, oclusões crônicas, bifurcações ou segmentares com extensão > 25 mm), as conclusões não devem ser extrapoladas para estes casos, ainda sem investigação específica.

Além disso, pelo predomínio significativo de diabéticos no grupo A, poderia ter havido um prejuízo dos resultados no grupo em questão. Porém, como já discutido no item 5.3.1 (página 55), este fato nos pareceu destituído de maior relevância, em razão do baixo risco clínico e da baixa complexidade angiográfica dos diabéticos da nossa amostra.

5.7 Implicações clínicas

Nossos resultados demonstram que a prescrição de doses máximas de clopidogrel e atorvastatina em pacientes estáveis, com perfil similar ao dos nossos casos e com indicação de ICP, não deve ser recomendada, se o

objetivo for apenas a redução das taxas de reestenose e das revascularizações adicionais no primeiro ano de evolução.

Por outro lado, se visarmos apenas á redução dos ECAM, podemos afirmar que: 1) a dose diária de 150 mg de clopidogrel não deve utilizada, referendando os resultados do estudo randomizado GRAVITAS¹³³, no qual, mesmo nos maus respondedores, a dose dupla não evidenciou benefício clínico; 2) a dose máxima de atorvastatina também não deve ser rotineiramente prescrita, pois na atualidade, o objetivo mais importante é atingir as metas preconizadas do LDL colesterol, as quais, em muitas situações, podem ser obtidas com doses menores deste medicamento, ou mesmo com estatinas menos potentes^{48, 82}.

Conclusões

Os resultados deste estudo clínico, prospectivo e randomizado, comparando o tratamento farmacológico com doses máximas de clopidogrel e atorvastatina com a terapêutica usual empregando o mesmo antiplaquetário e a sinvastatina, possibilitaram-nos concluir que: o tratamento investigado não reduz a hiperplasia intimal, expressa pela obstrução volumétrica da luz.

Adicionalmente, observamos que:

- o diâmetro mínimo da luz e a perda tardia da luz não apresentam quaisquer diferenças, tanto no segmento intrastent quanto nas extremidades proximal e distal da endoprótese;
- a taxa de reestenose binária também não difere entre os grupos;
- a ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores foi igualmente semelhante, tanto aos 30 dias quanto ao final do estudo aos 12 meses;
- na subanálise dos pacientes diabéticos não foi observado qualquer benefício da terapêutica com doses máximas dos medicamentos avaliados.

Anexos

ANEXO A Formulário de consentimento do paciente ou responsável

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE Coordenadoria de Serviços de Saúde INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO		
Título do estudo: Efeito da terapêutica adjunta pós stent no controle da hiperplasia intimal.		
<p>Prezado (a),</p> <p>Você está sendo convidado pelo seu médico para participar de um estudo clínico. Antes de fornecer seu consentimento, solicitamos que você leia estas informações cuidadosamente. Este documento tem como finalidade informá-lo a respeito de tudo que você precisa saber com relação ao estudo e ao tratamento que você irá receber. Leve o tempo que for necessário para fazer todas as perguntas e não deixe de esclarecer todas as dúvidas a respeito do estudo.</p> <p><u>QUAL É O OBJETIVO DO ESTUDO ?</u></p> <p>Analisar o benefício do uso de Clopidogrel associado a Atorvastatina no controle e redução da hiperplasia neointimal após implante de stents não recobertos.</p> <p><u>POR QUE É IMPORTANTE FAZER ESTE ESTUDO?</u> Seu médico propõe que você participe de um estudo para coleta de dados sobre pacientes submetidos a implante de stent e que serão tratados com antiplaquetários e estatinas, medicamentos que já fazem parte do tratamento dos pacientes com doença nas artérias coronárias. Essas medicações serão prescritas em parte dos pacientes que irão participar do estudo em doses otimizadas (maiores que as habitualmente utilizadas na rotina). Esse estudo poderá ajudar a melhorar o tratamento das pessoas com doença nas artérias coronárias e a reduzir as complicações que podem ocorrer em alguns casos após implante de stents. Cerca de 100 pacientes irão participar e a duração do estudo está prevista para 12 meses.</p> <p><u>QUAIS SÃO OS RISCOS DO ESTUDO?</u> As medicações do estudo fazem parte da prescrição de rotina do cardiologista, entretanto o clopidogrel será prescrito em doses maiores que as habitualmente utilizadas na rotina por um período de 30 dias em metade dos pacientes. Não há até o momento evidências de riscos para pacientes que fazem tratamento com essas doses de clopidogrel ou de atorvastatina além dos efeitos colaterais que podem ocorrer em um pequeno percentual de pacientes que fazem uso prolongado dessas medicações. Todos os pacientes serão acompanhados clinicamente e com exames laboratoriais para controle dos benefícios e dos eventuais efeitos colaterais das medicações do estudo. Não existe até o momento nenhum relato de efeito colateral grave em decorrência do uso das medicações do estudo. Ambas são drogas liberadas pelas autoridades do Brasil, a ANVISA, e fazem parte da rotina de tratamento para pacientes com doença nas artérias coronárias. Um pouco do sangue coletado durante o estudo será conservado e guardado, sendo utilizado para testes genéticos. Se o(a) senhor(a) concordar, seu sangue ficará guardado no laboratório, por, no máximo, 5 anos. O(a) senhor(a) concorda que seu sangue seja guardado?</p> <p>Sim, eu concordo () Não, eu não concordo ()</p> <p>– mesmo que o(a) senhor(a) não concorde que parte do seu sangue seja armazenado, o(a) senhor(a) poderá participar do estudo.</p> <p style="font-size: small;">Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 • Ibirapuera • São Paulo – SP • CEP: 04012-909 • Fone: (11) 5085 6000 • E-mail: email@dantepazzanese.org.br</p>		
FORM 001IDPC Mar/09 rev.1		

continua

ANEXO A *continuação*

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

QUEM REVISOU ESTE ESTUDO? COMO FICAM OS CUSTOS ?

O comitê de ética que revisa todos os estudos desenvolvidos no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia aprovou este documento, bem como o protocolo do estudo no qual você poderá participar.

Não haverá custo adicional para os pacientes que aceitarem participar do estudo.

EU SOU OBRIGADO A PARTICIPAR?

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária. A recusa em participar do estudo não resultará em perda dos benefícios a que você possui.

QUAIS AS RESPONSABILIDADES DOS PACIENTES ?

- Seguir os procedimentos do estudo obedecendo ao cronograma de acompanhamento e realizando os exames solicitados.
- Fornecer informações relacionadas ao seu quadro clínico

E COM RELAÇÃO À CONFIDENCIALIDADE ?

Durante sua participação neste estudo clínico, seu médico coletará seus dados e os mesmos não serão relatados ou enviados a qualquer instituição nacional ou internacional sendo mantido total sigilo sobre as informações coletadas durante o estudo.

CONTATOS PARA MAIORES INFORMAÇÕES.

Você receberá uma cópia deste documento de consentimento livre e esclarecido e poderá solicitar mais informações a qualquer momento durante o estudo entrando em contato com Dr. Ricardo Pavanello, pelos telefones (11) 3053-6611 ou (11) 50856000 setor de Angioplastia , do Instituto Dante Pazzanese , de segunda à sexta-feira.

continua

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

Termo de consentimento

Título do estudo: **Efeito da terapêutica adjunta pós stent no controle da hiperplasia intimal.**

1. Li o documento de consentimento livre e esclarecido para este estudo. Recebi explicações sobre a natureza, finalidade, duração do estudo e sobre o que é esperado de mim. As minhas perguntas foram respondidas de forma satisfatória.
2. Informe-i o investigador sobre todas as minhas doenças e medicações atuais ou anteriores e sobre qualquer consulta realizada ao meu médico nos últimos meses.
3. Entendo que minha participação neste estudo é voluntária e que posso recusar a participar ou me retirar do estudo a qualquer tempo, sem penalidade ou perda dos benefícios aos quais tenho direito.
4. Representantes do comitê de ética em pesquisa poderão se necessário examinar meus registros médicos para verificar as informações neles coletadas. Ao assinar este documento, estarei autorizando a revisão de meu registro.
5. Compreendo o que está descrito neste documento sobre até que ponto as informações confidenciais sobre minha saúde poderão ser utilizadas ou divulgadas para fins da pesquisa e para o tratamento relacionado a esta pesquisa
6. Assinando este formulário, confirmo que o objetivo do estudo foi a mim explicado, todas as minhas questões foram respondidas de forma satisfatória. Este formulário será arquivado em meus registros médicos e receberei uma cópia do mesmo.

(Nome por extenso do Paciente a ser preenchido no momento do consentimento)
(letra de forma) Data: _____

(Assinatura do Paciente ou Representante Legal Autorizado a ser preenchido no momento do consentimento)

(Nome por extenso da Testemunha imparcial, se aplicável)
(letra de forma) Data: _____
(Assinatura da Testemunha imparcial, se aplicável)

Investigador/Subinvestigador ou pessoa que conduziu a discussão do Consentimento Livre e Esclarecido
Confirmo ter explicado pessoalmente a natureza, finalidade, duração, e os efeitos e riscos previsíveis do estudo clínico ao indivíduo mencionado acima.

(Nome por extenso do Investigador/Subinvestigador a ser preenchido no momento do consentimento)

Referências Bibliográficas

- 1 American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics 2010 Update <http://www.americanheart.org>.
- 2 Ministério da Saúde/SVS. Sistema de Informações de Mortalidade (SIM) e IBGE. Available:<http://tabnet.datasus.gov.br/CGI/idb2008>.
- 3 Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1994; 331(8):489-95.
- 4 Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1994; 331(8):496-501.
- 5 Moreno R, Fernández C, Alfonso F, Hernández R, Pérez-Vizcayno MJ, et al. Coronary stenting versus balloon angioplasty in small vessels: a meta-analysis from 11 randomized studies. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(11):1964-72..
- 6 Cardoso CO, de Quadros AS, Mattos LA, Gottschall CA, Sarmento-Leite RE, Marin-Neto JA. Perfil de Uso dos Stents Farmacológicos no Brasil: Dados da Central Nacional de Intervenções Cardiovasculares (CENIC). *Arq Bras Cardiol*. 2007; 89(6):356-61.

- 7 Sousa AGMR. Evolução da penetração dos stents farmacológicos na América Latina segundo o registro SOLACI 2005-2007. Disponível no site www.solaci.org.
- 8 Lee MS, Stone GW, Park SJ, Teirstein P, Moses J, Colombo A, Kandzari DE. Percutaneous coronary intervention of unprotected left main coronary artery disease: Procedural strategies and technical considerations. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011. doi: 10.1002/ccd.23042.
- 9 Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, Walley VM, Edwards WD, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation.* 1999; 99(1):44-52.
- 10 Schwartz RS, Holmes DR Jr, Topol EJ. The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal for cellular mechanisms. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 20(5):1284-93.
- 11 Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation.* 1999; 100(18):1872-8.
- 12 Siqueira DAS, Costa Jr JR, Sousa AGMR, Feres F, Abizaid AAC, et al. Resposta coronária as intervenções intravasculares. *Rev Soc Cardiol Est São Paulo.* 2007; 17(3):232-41.
- 13 Toutouzas K, Colombo A, Stefanadis C. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J.* 2004; 25(19):1679-87.

- 14 Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40(12):2082-9.
- 15 Doyle B, Rihal CS, O'Sullivan CJ, Lennon RJ, Wiste HJ, et al. Outcomes of stent thrombosis and restenosis during extended follow-up of patients treated with bare-metal coronary stents. *Circulation*. 2007; 116(21):2391-8.
- 16 Jaffe R, Strauss BH. Late and very late thrombosis of drug-eluting stents: evolving concepts and perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(2):119-27.
- 17 Welt FG, Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22(11):1769-76.
- 18 Kornowski R, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Wu H, Leon MB. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31(1):224-30.
- 19 Buja LM. Vascular responses to percutaneous coronary intervention with bare-metal stents and drug-eluting stents: a perspective based on insights from pathological and clinical studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(11):1323-6.
- 20 Schwartz L, Bourassa MG, Lespérance J, Aldridge HE, Kazim F, et al. Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1988; 318(26):1714-9.

- 21 Barnathan ES, Schwartz JS, Taylor L, Laskey WK, Kleaveland JP, et al. Aspirin and dipyridamole in the prevention of acute coronary thrombosis complicating coronary angioplasty. *Circulation*. 1987; 76(1):125-34.
- 22 Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288(19):2411-20.
- 23 Brar SS, ten Berg J, Marcucci R, Price MJ, Valgimigli M, et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. A collaborative meta-analysis of individual participant data. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(19):1945-54.
- 24 King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2008; 117(2):261-95.
- 25 Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*. 1971; 231(25):232-5.
- 26 Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med*. 1994; 330(18):1287-94.

- 27 Buchanan MR, Brister SJ. Individual variation in the effects of ASA on platelet function: implications for the use of ASA clinically. *Can J Cardiol.* 1995; 11(3):221-7.
- 28 Mattos LA, Lemos Neto PA, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Sousa AGMR, Devito FS, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia – Intervenção Coronária Percutânea e Métodos Adjuntos Diagnósticos em Cardiologia Intervencionista (II Edição – 2008). *Arq Bras Cardiol.* 2008; 91(6 supl.1):1-58.
- 29 Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH; CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation.* 2000; 102(6):624-9.
- 30 Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288(19):2411-20.

- 31 Mehta SR, Yusuf S; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Study Investigators. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J.* 2000; 21(24):2033-41.
- 32 Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators.. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001; 358(9281):527-33.
- 33 Lotrionte M, Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, Abbate A, Angiolillo DJ, et al. Meta-analysis appraising high clopidogrel loading in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2007; 100(8):1199-206.
- 34 Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998; 339(23):1665-71.
- 35 Salgado Filho W, Martinez FEE, Horta P, Lemos PA, Migueletto BC, et al. Intracoronary inflammatory markers after percutaneous coronary interventions. *Arq Bras Cardiol* 2005; 85:180-5.

- 36 Dibra A, Mehilli J, Braun S, Hadamitzky M, Baum H, et al. Association between C-reactive protein levels and subsequent cardiac events among patients with stable angina treated with coronary artery stenting. *Am J Med.* 2003; 114(9):715-22.
- 37 Segev A, Kassam S, Buller CE, Lau HK, Sparkes JD, et al. Pre-procedural plasma levels of C-reactive protein and interleukin-6 do not predict late coronary angiographic restenosis after elective stenting. *Eur Heart J.* 2004; 25(12):1029-35.
- 38 Gomma AH, Hirschfield GM, Gallimore JR Jr, Lowe GD, Pepys MB, Fox KM. Preprocedural inflammatory markers do not predict restenosis after successful coronary stenting. *Am Heart J.* 2004; 147(6):1071-7.
- 39 Kornowski R, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Wu H, Leon MB. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31(1):224-30.
- 40 Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Crea F, Chiariello L, Giofrè PA. Predictive value of C-reactive protein in patients with unstable angina pectoris undergoing coronary artery stent implantation. *Am J Cardiol.* 2000; 85(1):92-5, A8.
- 41 Buffon A, Liuzzo G, Biasucci LM, Pasqualetti P, Ramazzotti V, et al. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34(5):1512-21.

- 42 Jeong WK, Jeong MH, Kim KH, Lee SR, Park OY, et al. An elevated value of C-reactive protein is the only predictive factor of restenosis after percutaneous coronary intervention. *Korean J Intern Med.* 2003; 18(3):154-60
- 43 Walter DH, Fichtlscherer S, Sellwig M, Auch-Schwelk W, Schächinger V, Zeiher AM. Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37(3):839-46.
- 44 Hong YJ, Jeong MH, Lim SY, Lee SR, Hong SN, et al. Relation of soft plaque and elevated preprocedural high-sensitivity C-reactive protein levels to incidence of in-stent restenosis after successful coronary artery stenting. *Am J Cardiol.* 2006; 98(3):341-5.
- 45 Lasave LI, Abizaid AA, Paiva e Maia J, de Ribamar Costa J Jr, Feres F, et al. Relationship between plasma C-reactive protein level and neointimal hyperplasia volume in patients with zotarolimus-eluting stents. Volumetric analysis by three-dimensional intracoronary ultrasound. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60(9):923-31.
- 46 Caixeta AM, Brito FS Jr, Costa MA, Serrano CV Jr, Petriz JL, Da Luz PL. Enhanced inflammatory response to coronary stenting marks the development of clinically relevant restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007; 69(4):500-7.

- 47 Rittersma SZ, de Winter RJ, Koch KT, Schotborgh CE, Bax M, et al. Preprocedural C-reactive protein is not associated with angiographic restenosis or target lesion revascularization after coronary artery stent placement. *Clin Chem*. 2004; 50(9):1589-96.
- 48 Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, Gibbons RJ, Grundy SM, Hiratzka LF, Jones DW, Lloyd-Jones DM, Minissian M, Mosca L, Peterson ED, Sacco RL, Spertus J, Stein JH, Taubert KA; World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2011 Nov 29;124(22):2458-73.
- 49 Kamishirado H, Inoue T, Sakuma M, Tsuda T, Hayashi T, et al. Effects of statins on restenosis after coronary stent implantation. *Angiology*. 2007; 58(1):55-60.
- 50 Yamawaki T, Yamada A, Fukumoto Y, Kishi T, Sobashima A, et al. Statin therapy may prevent restenosis after successful coronary intervention, independent of lipid-lowering effect and CRP level. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 2007; 98(6):260-9.
- 51 Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, Quinn MJ, Moliterno DJ, et al. Early and sustained survival benefit associated with statin therapy at the time of percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2002; 105(6):691-6.

- 52 Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, Reginelli J, Schneider JP, et al. Relation of inflammation and benefit of statins after percutaneous coronary interventions. *Circulation*. 2003; 107(13):1750-6.
- 53 Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL. Et al Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004; 350(15):1495-504.
- 54 LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005; 352(14):1425-3.
- 55 Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendiksen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 294(19):2437-45.
- 56 Wichmann BA, Hill ID. Algorithm AS 183. An efficient and portable pseudo-random number generator. *Applied Statistics*. 1982; 31:188-90.

- 57 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(17):2344-51.
- 58 Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011; 123(23):2736-47.
- 59 Armitage P, Berry G. The planning of statistical investigations. In: Statistical methods in medical research. 2.ed. Oxford, Blackwell, p.179-85, 1987.
- 60 Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation*. 2003; 107(1):38-42.
- 61 Silber S, Colombo A, Banning AP, Hauptmann K, Drzewiecki J, et al. Final 5-year results of the TAXUS II trial: a randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for de novo coronary artery lesions. *Circulation*. 2009; 120(15):1498-504.
- 62 Mattos LA. Registro CENIC: enviar novas idéias para renovar um de um projeto perene. *Rev Bras Cardiol Invas*. 2011; 19(2):115-7.

- 63 Kastrati A, Dirschinger J, Boekstegers P, Elezi S, Schühlen H, et al. Influence of stent design on 1-year outcome after coronary stent placement: a randomized comparison of five stent types in 1,147 unselected patients. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000; 50(3):290-7.
- 64 Tanajura LFL, Sousa JEMR, Sousa AGMR, Abizaid AAC, Paula JET, et al. Estudo prospectivo e randomizado de pacientes tratados com e sem stents revestidos com carbeto de silício amorfo para a prevenção da reestenose coronariana. Avaliação ultrassonográfica. *Arq Bras Cardiol.* 2004; 83: 59-63.
- 65 Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998; 339(23):1665-71.
- 66 Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, L'Allier PL, Moussa I, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39(1):9-14.
- 67 Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, King SB 3rd, Anderson JL, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54(23):2205-41.

- 68 Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2010; 31(20):2501-55.
- 69 Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011; 124(23):e574-651.
- 70 Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Macaya C, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49(14):1505-16.
- 71 Taubert D, Kastrati A, Harlfinger S, Gorchakova O, Lazar A, et al. Pharmacokinetics of clopidogrel after administration of a high loading dose. *Thromb Haemost*. 2004; 92(2):311-6.
- 72 Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Ramírez C, Sabaté M, et al. High clopidogrel loading dose during coronary stenting: effects on drug response and interindividual variability. *Eur Heart J*. 2004; 25(21):1903-10.

- 73 Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, et al. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2005; 111(20):2560-4.
- 74 Müller I, Seyfarth M, Rüdiger S, Wolf B, Pogatsa-Murray G, et al. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Heart*. 2001; 85(1):92-3.
- 75 von Beckerath N, Kastrati A, Wieczorek A, Pogatsa-Murray G, Sibbing D, et al. A double-blind, randomized study on platelet aggregation in patients treated with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for 30 days. *Eur Heart J*. 2007; 28(15):1814-9.
- 76 Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, Yuan H, Charlton RK, et al. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) study. *Circulation*. 2007; 115(6):708-16.
- 77 Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation*. 2003; 107(23):2908-13.
- 78 Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, Fischer B, Valina CM, et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(9):1742-50.

- 79 Patti G, Grieco D, Dicuonzo G, Pasceri V, Nusca A, Di Sciascio G. High versus standard clopidogrel maintenance dose after percutaneous coronary intervention and effects on platelet inhibition, endothelial function, and inflammation results of the ARMYDA-150 mg (antiplatelet therapy for reduction of myocardial damage during angioplasty) randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(7):771-8.
- 80 Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, et al; European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR); Council on Cardiovascular Nursing; European Association for Study of Diabetes (EASD); International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe); European Stroke Initiative (EUSI); Society of Behavioural Medicine (ISBM); European Society of Hypertension (ESH); WONCA Europe (European Society of General Practice/Family Medicine); European Heart Network (EHN); European Atherosclerosis Society (EAS). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007; 14 (Suppl 2):S1-113.

- 81 Bertolami MC. Indicações, Objetivos Terapêuticos e Resultados com o Uso de Estatinas na Doença Arterial Coronária: Recomendações para a Intervenção Coronária Percutânea. *Rev Bras Cardiol Invas*. 2004; 12(3):154-7.
- 82 Sposito AC, Carameli B, Fonseca FAH, Bertolami MC, et al. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88(Supl I):2-19.
- 83 Walter DH, Rittig K, Bahlmann FH, Kirchmair R, Silver M, et al. Statin therapy accelerates reendothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Circulation*. 2002; 105(25):3017-24.
- 84 Deanfield JE, Sellier P, Thaulow E, Bultas J, Yunis C, et al. Potent anti-ischaemic effects of statins in chronic stable angina: incremental benefit beyond lipid lowering? *Eur Heart J*. 2010; 31(21): 2650-2659.
- 85 Meroni PL, Luzzana C, Ventura D. Anti-inflammatory and immunomodulating properties of statins. An additional tool for the therapeutic approach of systemic autoimmune diseases? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2002; 23(3):263-77.
- 86 Prati F, Morocutti G, Bernardi G, Sommariva L, Tomai F, et al. The extent of late in-stent neointima formation is modified by treatment with pravastatin: a preliminary study with intravascular ultrasound. *Ital Heart J*. 2002; 3(8):455-61.

- 87 Serruys PW, Foley DP, Jackson G, Bonnier H, Macaya C, et al. A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty; final results of the fluvastatin angiographic restenosis (FLARE) trial. *Eur Heart J*. 1999; 20(1):58-69.
- 88 Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, Branzi A, Bertolami MC, Jackson G, Strauss B, Meier B; Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 287(24):3215-22.
- 89 Briguori C, Visconti G, Focaccio A, Golia B, Chieffo A, et al. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(23):2157-63.
- 90 Pirelli S, Danzi GB, Alberti A, Massa D, Piccaló G, et al. Comparison of usefulness of high-dose dipyridamole echocardiography and exercise electrocardiography for detection of asymptomatic restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 1991; 67(16):1335-8.
- 91 Schroeder E, Marchandise B, De Coster P, Brichant C, Mitri K, et al. Detection of restenosis after coronary angioplasty for single-vessel disease: how reliable are exercise electrocardiography and scintigraphy in asymptomatic patients? *Eur Heart J*. 1989; 10 (Suppl G):18-21.

- 92 Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO et al. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular procedures (Committee on radionuclide Imaging) developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 25: 521-47.
- 93 Hecht HS, Shaw RE, Chin HL, Ryan C, Stertzer SH, Myler RK. Silent ischemia after coronary angioplasty: evaluation of restenosis and extent of ischemia in asymptomatic patients by tomographic thallium-201 exercise imaging and comparison with symptomatic patients. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 17(3):670-7.
- 94 Roffi M, Wenaweser P, Windecker S, Mehta H, Eberli FR, et al. Early exercise after coronary stenting is safe. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42(9):1569-73.
- 95 Manyari DE, Knudtson M, Kloiber R, Roth D. Sequential thallium-201 myocardial perfusion studies after successful percutaneous transluminal coronary artery angioplasty: delayed resolution of exercise-induced scintigraphic abnormalities. *Circulation*. 1988; 77(1):86-95.
- 96 Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, et al. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37(5):1478-92.

- 97 de Jaegere P, Mudra H, Figulla H, Almagor Y, Doucet S, et al. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment. Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Study (MUSIC Study). *Eur Heart J*. 1998; 19(8):1214-23.
- 98 Nakamura S, Colombo A, Gaglione A, Almagor Y, Goldberg SL, et al. Intracoronary ultrasound observations during stent implantation. *Circulation*. 1994; 89(5):2026-34.
- 99 Uren NG, Schwarzacher SP, Metz JA, Lee DP, Honda Y, Yeung AC, Fitzgerald PJ, Yock PG; POST Registry Investigators. Predictors and outcomes of stent thrombosis: an intravascular ultrasound registry. *Eur Heart J*. 2002; 23(2):124-32.
- 100 Fitzgerald PJ, Oshima A, Hayase M, Metz JA, Bailey SR, et al. Final results of the Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion (CRUISE) study. *Circulation*. 2000; 102(5):523-30.
- 101 Mudra H, di Mario C, de Jaegere P, Figulla HR, Macaya C, Zahn R, Wennerblom B, Rutsch W, Voudris V, Regar E, Henneke KH, Schächinger V, Zeiher A; OPTICUS (OPTimization with ICUS to reduce stent restenosis) Study Investigators. Randomized comparison of coronary stent implantation under ultrasound or angiographic guidance to reduce stent restenosis (OPTICUS Study). *Circulation*. 2001; 104(12):1343-9.

- 102 Mehran R, Abizaid A, Hoffman R, Bucher TA, Proctor B, Conway TY et al. Clinical and angiographic predictors of target lesion revascularization after stent placement in native coronary arteries. *Circulation*. 1997;96:I-472.
- 103 Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30(6):1428-36.
- 104 Kastrati A, Elezi S, Dirschinger J, Hadamitzky M, Neumann FJ, Schömig A. Influence of lesion length on restenosis after coronary stent placement. *Am J Cardiol*. 1999; 83(12):1617-22.
- 105 Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Schühlen H, Wilhelm M, Dirschinger J. Interlesion dependence of the risk for restenosis in patients with coronary stent placement in in multiple lesions. *Circulation*. 1998; 97(24):2396-401.
- 106 Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32(3):584-9.
- 107 Elezi S, Kastrati A, Pache J, Wehinger A, Hadamitzky M, et al. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32(7):1866-73.
- 108 Sobel BE. Acceleration of restenosis by diabetes: pathogenetic implications. *Circulation*. 2001; 103(9):1185-7.

- 109 van Hout BA, Serruys PW, Lemos PA, van den Brand MJ, van Es GA, et al. One year cost effectiveness of sirolimus eluting stents compared with bare metal stents in the treatment of single native de novo coronary lesions: an analysis from the RAVEL trial. *Heart*. 2005; 91(4):507-12.
- 110 Serruys PW, Foley DP, Pieper M, Kleijne JA, de Feyter PJ; TRAPIST investigators. The TRAPIST Study. A multicentre randomized placebo controlled clinical trial of trapidil for prevention of restenosis after coronary stenting, measured by 3-D intravascular ultrasound. *Eur Heart J*. 2001; 22(20):1938-47.
- 111 Chaves AJ, Sousa AGMR, Mattos LA, Abizaid AAC, Staico R, et al. Volumetric analysis of in-stent intimal hyperplasia in diabetic patients treated with or without abciximab: results of the Diabetes Abciximab steNT Evaluation (DANTE) randomized trial. *Circulation*. 2004;109(7):861-6.
- 112 The ERASER Investigators. Acute platelet inhibition with abciximab does not reduce in-stent restenosis (ERASER study). The ERASER Investigators. *Circulation*. 1999; 100(8):799-806.
- 113 Douglas JS Jr, Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Grines CL, Block E, Ghazzal ZM, Morris DC, Liberman H, Parker K, Jurkovitz C, Murrah N, Foster J, Hyde P, Mancini GB, Weintraub WS; Cilostazol for Restenosis Trial (CREST) Investigators. Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol. *Circulation*. 2005; 112(18):2826-32.

- 114 Schwartz, R.S. Animal models of human coronary restenosis. In: TOPOL, E.J., ed. Textbook of interventional cardiology. Philadelphia, W.B. Saunders, p.365-81, 1994.
- 115 Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1994; 331(8):496-501.
- 116 Erbel R, Haude M, Höpp HW, Franzen D, Rupprecht HJ, et al. Coronary-artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. Restenosis Stent Study Group. *N Engl J Med*. 1998; 339(23):1672-8.
- 117 Tanajura LFL, Tebet MA. Farmacoterapia adjunta aos procedimentos de revascularização coronária percutânea. In: Sousa AGMR; Staico R; Sousa JEMR, ed. Stent coronário. Aplicações clínicas. São Paulo, Atheneu, p.55-63, 2001.
- 118 Dangas G, Petreson MA, Freed MS, Safian RD. Restenosis. In: The manual of interventional cardiology. Royal Oak, Physician's Press, p.439-66, 2001.
- 119 Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med*. 1997; 336(24):1697-703.

- 120 Waksman R, White RL, Chan RC, Bass BG, Geirlach L, et al. Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation*. 2000; 101(18):2165-71.
- 121 Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, Tripuraneni P, Lansky AJ, et al. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med*. 2001; 344(4):250-6.
- 122 Popma JJ, Suntharalingam M, Lansky AJ, Heuser RR, Speiser B, Teirstein PS, Massullo V, Bass T, Henderson R, Silber S, von Rottkay P, Bonan R, Ho KK, Osattin A, Kuntz RE; Stents And Radiation Therapy (START) Investigators. Randomized trial of 90Sr/90Y beta-radiation versus placebo control for treatment of in-stent restenosis. *Circulation*. 2002; 106(9):1090-6.
- 123 Waksman R, Raizner AE, Yeung AC, Lansky AJ, Vandertie L. Use of localised intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis: the INHIBIT randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 359(9306):551-7.
- 124 Waksman R, Cheneau E, Ajani AE, White RL, Pinnow E, Torguson R, Deible R, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Teirstein PS, Lindsay J; Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial for Long Lesions Studies. Intracoronary radiation therapy improves the clinical and angiographic outcomes of diffuse in-stent restenotic lesions: results of the Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial for Long Lesions (Long WRIST) Studies. *Circulation*. 2003; 107(13):1744-9.

- 125 Stone GW, Ellis SG, O'Shaughnessy CD, Martin SL, Satler L, McGarry T, Turco MA, Kereiakes DJ, Kelley L, Popma JJ, Russell ME; TAXUS V ISR Investigators. Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the TAXUS V ISR randomized trial. *JAMA*. 2006; 295(11):1253-63.
- 126 Holmes DR Jr, Teirstein P, Satler L, Sketch M, O'Malley J, Popma JJ, Kuntz RE, Fitzgerald PJ, Wang H, Caramanica E, Cohen SA; SISR Investigators. Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the SISR randomized trial. *JAMA*. 2006; 295(11):1264-73.
- 127 Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2001; 103(2):192-5.
- 128 Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation*. 2001; 104(17):2007-11.

- 129 Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnàr F, Falotico R; RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002; 346(23):1773-80.
- 130 Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE; SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003; 349(14):1315-23.
- 131 Schampaert E, Cohen EA, Schlüter 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(6):1110-5.
- 132 Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, Breithardt G; E-SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet*. 2003; 362(9390):1093-9.

133 Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt KN, Bertrand OF, Stillabower ME, Aragon JR, Kandzari DE, Stinis CT, Lee MS, Manoukian SV, Cannon CP, Schork NJ, Topol EJ; GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*. 2011; 305(11):1097-105.