MARIA FERNANDA ZULIANI MAURO

**Análise volumétrica da hiperplasia intimal intra-stent
farmacológico em pacientes diabéticos tratados
com ou sem cilostazol**

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia, entidade associada à Universidade de
São Paulo, para a obtenção do título de Doutora em
Ciencias.

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

Orientador: Dr. Luiz Alberto Piva e Mattos

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Mauro, Maria Fernanda Zuliani

Análise volumétrica da hiperplasia intimal intra-stent farmacológico em pacientes diabéticos tratados com ou sem cilostazol / Maria Fernanda Zuliani Mauro. -- São Paulo, 2013.

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

Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Dr. Luiz Alberto Piva e Mattos

Descritores: 1.Doença das Coronárias 2. Diabetes Mellitus. 3. Vasodilatadores. 4. Stents. 5. Ultrassonografia Intravascular. 5. Hiperplasia.

USP/IDPC/Biblioteca/031/13

Dedicatória

À minha mãe “Netinha” que já não está entre nós, mas a quem devo esta profissão que abracei. Exemplo de caráter. Obrigada pelo amor incondicional. Sempre...

Ao meu esposo Vicente, companheiro, confidente e amigo, pai amoroso e presente, obrigada pela paciência, incentivo, colaboração e apoio contínuo a este desafio. Amor eterno...

Às minhas irmãs Cynthia e Agnes pelo carinho que nos une, pela compreensão neste período de “isolamento” e pela torcida...

Ao nosso Thiago, que conosco ficou tão pouco tempo, mas será sempre nosso anjo da guarda...

*Aos meus filhos amados André e Thalita, razões do
meu viver, por entenderem os períodos de ausência e
“stress”. A poesia de Ivan Lins falará por mim...*

Perdoem a cara amarrada

Perdoem a falta de abraço

Perdoem a falta de espaço

Os dia eram assim...

Perdoem por tantos perigos

Perdoem a falta de abrigo

Perdoem a falta de amigo

Os dias eram assim...

.....

E quando brotarem as flores...

E quando crescerem as matas...

E quando colherem os frutos...

Digam o gosto pra mim!

Agradecimientos

Ao Dr. Luiz Alberto Piva e Mattos pela paciência, competência e orientação baseada na experiência científica.

Ao Dr. José Armando Mangione, mentor deste projeto, amigo, irmão, exemplo de profissional, liderança, dinamismo e ética, pela compreensão e apoio constante nestes longos anos...

Ao Dr. Ricardo Costa, pela co-orientação incondicional na análise angiográfica dos dados.

Aos Drs. Ribamar Costa, Dimytri Siqueira e Fausto Feres pelos valiosos conselhos e sugestões.

Aos Drs. Adnan Ali Salman e Salvador A B. Cristóvão, sócios, irmãos e amigos de todas as horas, pelo estímulo e parceria.

À Dra. Nadia de Mendonça Carnieto, minha “filha” mais velha, pelo carinho e pelo suporte à distancia em todo este período.

A todos os membros da Equipe Mangione: médicos: Drs. Eduardo Erudilho; Alexandre Maeda; Grace C. V. L. Bichara; residentes: Drs. Bruno Veras Bezerra; Daniel de Oliveira Neto Barbosa; Mohamad Said Ghandour; Arthur Pipolo Antonio; Luiz de Carvalho Cunha; Breno Abrahão Maes Soares; Fernanda Joslin Oliveira; Raphael Mora; Gabriel G.

Penaranda Elias Garcia; Julio Flavio Meirelles Marchin; secretárias: Debora Alessandra dos Santos Lima; Debora Durães; Ana Paula Abduch; Bruna Leticia Campos Santos; Maria Sueli Sequessi Brito e à coordenadora de pesquisa clínica: Ingrid Olah Nascimento, obrigada pelo apoio e compreensão pelos períodos de ausência.

Às minhas amigas queridas, Zenilda Gil, Sueli Tondato, Adriana Barbi e Rosa Martins pelo apoio, carinho e incentivo a este projeto.

Ao paciente e amigo José Pastore que contribuiu para meu conhecimento científico com tantos livros sobre diabéticos...

Aos médicos do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia: intervencionistas: Drs. Alexandre Abizaid; Sergio Braga; Fausto Feres; Ricardo Costa; Ribamar Costa; Rodolfo Staico; e Daniel Chamie; clínicos: Drs. Luiz Fernando Tanajura; Marinella Centemero; Andrea Abizaid; Ana Cristina Seixas e Aurea Chaves; residentes: Alejandro Maldonado; Andre Bastos Paixão; Carlos G. Bartolozzi Munõz; Jackson R. Stadler; Mateus Veloso; Samir D. Ibraim; Tarcisio Campostrini; Danillo Taiguara; Marcelo Puzzi; Evandro Martins; Lourenço Ligabó e

Eduardo Moreira Santos: agradeço pelo acolhimento, convívio, cuidados e atenção dispensados ao meu protocolo e execução dos casos.

Ao Wagner Vieira Pinto, supervisor de aplicações de técnicas radiológicas, um obrigado especial pelas análises angiográficas, ultrassonográficas e preparação dos casos...

À Roberta de Souza, estatística do Laboratório de Epidemiologia e Estatística - Lee do IDPC, pelo trabalho constante na análise e tratamento estatístico, paciência e apoio.

Às Secretarias da Pós-Graduação: Valquíria Cristina S. Dias e Janeide Alves dos Santos, pela acolhida e orientações dispensadas.

À coordenadora de pesquisa clínica Renata Viana e às pesquisadoras Patricia Paiva e Mayra Yaginara, pelo carinho, atenção e ajuda quando solicitadas...

Às secretárias do ambulatório de angioplastia Roseli Pereira da Silva, Maria Helena B. da Silva, Rita Rodrigues dos Santos, Fabiana B. da Silva e Ynnajara A. de Oliveira, um abraço especial por todo este período de convívio quase diário e pelo preparo dos pacientes.

Ao Marcelo, técnico de radiologia, pelo cuidado, realização e supervisão das cópias angiográficas e de USIC, ao Erik pelas buscas e ao Reginaldo pelo armazenamento das mesmas.

À Adriana Quadros pela dedicação e excelente diagramação.

A todos os médicos do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia representados aqui pelos Drs. Ibraim Pinto e Dikran Armaganijan membros da banca de qualificação, pelas valiosas sugestões e aprimoramento deste projeto; Dra. Clarisse Kaoru O. I. do Brasil, um ombro amigo nesta tarefa difícil da “vida acadêmica”; Dr. Alvaro Avezum pela atenção e conselhos e pelos seus diretores: Prof. Dra. Amanda Guerra de Moraes Rego Souza e Prof. Dr. José Eduardo de Moraes Rego Souza, os meus sinceros agradecimentos.

Aos parceiros da indústria: Aché Laboratórios Farmacêuticos; Medtronic Brasil; Boston Scientific Corporation e Terumo Medical do Brasil pelo qual este projeto não seria possível...

E finalmente aos pacientes, que participaram deste estudo com seriedade e cumplicidade, o meu: “Muito Obrigada”!

Normatização adotada

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

LISTA DE ABREVIATURAS**LISTA DE SÍMBOLOS****LISTA DE FIGURAS****LISTA DE TABELAS****RESUMO****SUMMARY**

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1.	Histórico e Fundamento.....	2
1.1.1	Doença arterial coronária e stents coronários.....	2
1.1.2	Doença coronária e diabetes melito.....	2
1.1.3	Stents farmacológicos.....	4
1.1.4	Cilostazol.....	5
1.1.5	Ultrassonografia Intracoronária.....	7
2.	OBJETIVOS.....	9
2.1	Hipótese e objetivo primário.....	10
2.2	Objetivos secundários.....	10
3	MÉTODOS.....	12
3.1	Casuística.....	13
3.1.1	Critérios de Inclusão.....	14
3.1.1.1	Clínicos.....	14
3.1.1.2	Angiográficos.....	14
3.1.2	Critérios de exclusão.....	15
3.1.2.1	Clínicos.....	15
3.1.2.2	Angiográficos.....	16
3.2	Delineamento e fluxograma.....	16
3.2.1	Randomização.....	17
3.2.2	Fluxograma.....	18
3.3	Implementação do estudo.....	20
3.3.1	Medicamento do estudo – Cilostazol.....	20
3.3.2	Dispensação do medicamento do estudo.....	23
3.3.3	Avaliação clínica pré procedimento.....	24

3.3.4	Características do procedimento.....	25
3.3.5	Alta hospitalar.....	28
3.3.6	Retorno ambulatorial.....	28
3.3.7	Análise angiográfica quantitativa.....	29
3.3.8	Análise ultrassonográfica.....	31
3.3.9	Definições.....	34
3.4	Análise estatística.....	37
4	RESULTADOS.....	39
4.1	Características clínicas.....	40
4.2	Terapêutica farmacológica adjunta.....	43
4.3	Características angiográficas.....	44
4.4	Características técnicas do procedimento.....	45
4.5	Evolução hospitalar.....	47
4.6	Evolução clínica tardia.....	48
4.7	Eventos cardíacos adversos graves.....	54
4.8	Análise da angiografia coronária quantitativa.....	58
4.9	Análise do ultrassom intracoronário.....	61
4.10	Procedimentos após o término do período de acompanhamento.....	65
5	DISCUSSÃO.....	66
5.1	Considerações preliminares.....	67
5.2	Considerações relacionadas ao protocolo.....	67
5.2.1	Escolha do grupo populacional.....	67
5.2.2	Escolha do fármaco.....	68
5.2.3	Escolha do modelo do stent.....	70
5.2.4	Terapêutica antiplaquetária adjunta.....	71
5.2.5	O ultrassom intracoronário como método de avaliação.....	72
5.2.6	Particularidades do tratamento percutâneo.....	73
5.3	Considerações relacionadas aos resultados.....	73
5.3.1	Influência das características clínicas e angiográficas de base.....	73
5.3.2	Influência das variáveis relacionadas ao procedimento.....	74
5.3.3	Aspectos relevantes da evolução clínica inicial e tardia.....	75
5.3.4	Resultados da angiografia coronária tardia.....	77

5.3.5	Resultados do ultrassom intracoronário.....	78
5.4	A falência do cilostazol em reduzir a hiperplasia intimal intra-stent.....	80
5.5	Limitações.....	81
5.6	Implicações clínicas.....	82
6	CONCLUSÕES.....	83
7	ANEXOS.....	85
7.1	Anexo A - Termo de consentimento livre e esclarecido.....	86
7.2	Anexo B - Lista de aleatoriedade/randomização.....	90
7.3	Anexo C - Lista de randomização.....	92
7.4	Anexo D - Controle de dispensação do produto investigacional.....	97
7.5	Anexo E - Orientação terapêutica.....	98
7.6	Anexo F - Orientação após alta hospitalar.....	99
8	REFERÊNCIAS.....	100

Listas

Lista de Abreviaturas

AAS	ácido acetilsalicílico
NIC	nefropatia induzida pelo contraste
ACC	<i>American College of cardiology</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AMPc	adenosina cíclica -3',5'-monofosfato
ARC	<i>Academic Research Consortium</i>
AVEI	acidente vascular encefálico isquêmico
BARC	<i>Bleeding Academic Research Consortium</i>
Bpm	batimentos por minuto
CCS	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CK	creatina quinase
CKMB	creatina quinase fração MB
Clear	clearance de creatinina
CREAT	creatinina
CRM	cirurgia de revascularização miocárdica
DAC	doença arterial coronária
DM	diabete melito
DML	diâmetro mínimo da luz
DP	desvio padrão
DR	diâmetro de referencia
ECAG	eventos cardíacos adversos graves
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GA	ganho agudo
Glic	glicemia
Hb Glic	hemoglobina glicada
HGF	fator de crescimento do hepatócito

HI	hiperplasia intimal
IAM	infarto agudo do miocárdio não fatal
ICC	insuficiência cardíaca
ICP	intervenção coronária percutânea
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PAI-1	inibidor da ativação do plasminogenio 1
PDE	fosfodiesterase III
PTL	perda tardia da luz
RIS	reestenose intrastent
RLA	revascularização da lesão alvo
RVA	revascularização do vaso alvo
SF	stents farmacológicos
SNF	stent não farmacológico
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
TGO	transaminase glutâmica oxalacética
TGP	transaminase glutâmica pirúvica
TIMI	<i>Thrombolysis in Myocardial Infarction</i>
TS	trombose de stent
USIC	ultrassom intracoronário
VHI	volume da hiperplasia intimal
VL	volume da luz
VO	volume de obstrução
VP	volume da placa
VS	volume do stent
VV	volume do vaso

Lista de Símbolos

%	porcentagem
<	menor que
>	maior que
=	igual
mg	miligramas
mm	milímetros
mm³	milímetros cúbicos
ml/min	mililitros por minuto
g/dL	gramas por decilitro
mg/dl	miligramas por decilitro
UI	unidade internacional
Kg	kilograma

Lista de Figuras

	Pag.
Figura 1 - Imagem da ultrassonografia coronária.....	8
Figura 2 - Apresentação do medicamento do estudo.....	18
Figura 3 - Algoritmo do estudo.....	19
Figura 4 - Ação do Cilostazol na antiagregação plaquetária.....	20
Figura 5 - Stent Endeavor Sprint®.....	26
Figura 6 - Exemplo de mensurações peloUSIC.....	33
Figura 7 - Curvas de sobrevivência livre de óbito, infarto ou revascularização da lesão alvo referentes aos pacientes dos grupos 1 e 2.....	57
Figura 8 - Boxplot demonstrando o período médio de reestudo angiográfico: 8,94 meses, com desvio padrão de 1,07 meses. Mediana e intervalo interquartil percentil 25 e 75 respectivamente: 9,17 (8,59; 9,37) meses.....	58
Figura 9 - Angiografia coronária e ultrassom intracoronário. Grupo 1	62
Figura 10 - Angiografia coronária e ultrassom intracoronário. Grupo 2.....	63
Figura 11 - Diferença do volume de obstrução intra-stent entre os grupos, analisado por meio doUSIC.....	65

Lista de Tabelas

	Pag.
Tabela 1- Especificações dos stents Endeavor Sprint® utilizados neste estudo.....	27
Tabela 2 - Características Cínicas dos 133 pacientes envolvidos no estudo.....	41
Tabela 3 - Características do Diabete Melito da população. Terapêutica e perfil laboratorial no momento da inclusão.	43
Tabela 4 - Características angiográficas dos 133 pacientes randomizados.....	45
Tabela 5 - Características técnicas dos procedimentos.....	46
Tabela 6 - Evolução Hospitalar.....	48
Tabela 7 - Evolução durante o acompanhamento clínico. Quadro clínico e eventos adversos. Dados aos 30 dias, 6 e 12 meses.....	51
Tabela 8 - Evolução temporal do perfil laboratorial dos 133 pacientes envolvidos no estudo.....	52
Tabela 9 - Acompanhamento Clínico: Eventos Cardíacos Adversos Maiores.....	56
Tabela 10 - Dados da angiografia quantitativa pré e pós procedimento e aos 9 meses de evolução.....	60
Tabela 11 - Resultados da avaliação ultrassonográfica dos 157 vasos analisados.....	64
Tabela 12 - Comparativo da análise ultrassonográfica do grupo 1 (cilostazol) deste estudo com o grupo de zotarolimus do DiabeDES III68.....	79

Resumo

Mauro, M.F.Z. **Análise volumétrica da hiperplasia intimal intra-stent farmacológico em pacientes diabéticos tratados com ou sem cilostazol.** São Paulo, 2013. Tese (Doutorado) - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/ Universidade de São Paulo. 145p

FUNDAMENTOS: Ensaios prévios reunindo pacientes em series consecutivas ou randomicas sem cegamento evidenciaram beneficio da adição do cilostazol à terapia antiplaquetária em diabéticos submetidos ao implante de stents coronários farmacológicos com redução nas taxas de reestenose binária, perda tardia intra-stent e revascularização tardia da lesão alvo. **OBJETIVOS:** O objetivo primário deste estudo foi verificar se a adição do cilostazol à dupla terapia antiplaquetária, proporcionaria uma redução adicional da hiperplasia intimal em diabéticos após o implante de stent farmacológico, mensurada por meio do cálculo do volume de obstrução pelo ultrassom intracoronário 9 meses após o procedimento índice. Os objetivos secundários foram aferir a angiografia quantitativa do vaso alvo e ocorrência de eventos cardíacos adversos graves (óbito, infarto do miocárdio não fatal e necessidade de nova revascularização da lesão-alvo) aos 30 dias, 9 meses e 1 ano. **CASUÍSTICA E MÉTODOS:** Estudo prospectivo, unicêntrico, randomizado, duplo cego, reunindo 133 pacientes diabéticos, comparando pacientes que receberam cilostazol (Grupo 1, n= 65) versus placebo (Grupo 2, n= 68), submetidos a implante de stent coronário com liberação de zotarolimus em artéria coronária nativa com estenose maior ou igual a 50% e diâmetro de referência igual ou superior a 2,0 mm (avaliação visual), com reestudo angiográfico e análise ultrassonográfica aos 9 meses. **RESULTADOS:** Os 2 grupos foram similares nas características clínicas, angiográficas e técnicas, exceto na evidencia de maior incidência de hipertensão arterial no grupo 2 (81,5% vs 94,1%, p=0,026) assim como nos diâmetros dos stents coronários utilizados, significativamente menores no grupo 1 (2,78 mm vs 2,96 mm, p<0,001). O calculo do volume de obstrução intimal por meio do ultrassom intracoronário aos 9 meses foi similar entre os grupos (33,2% vs 35,1%, p=0,069), assim como as taxas de eventos

cardíacos adversos graves (12,3% vs 8,8%, $p=0,811$), trombose de stent (1,5% *versus* 0,75%, $p=0,237$), reestenose binária intra-stent (9,8% vs 6,8%, $p=0,988$), perda tardia intra-stent (0,60 vs 0,64, $p=0,300$) e no segmento (0,57 vs 0,58, $p=0,387$). CONCLUSÕES: A adição do cilostazol à dupla terapia antiplaquetária com ácido acetilsalicílico e clopidogrel em pacientes diabéticos submetidos à implante de stent com zotarolimus, não reduziu eventos cardíacos adversos graves ou o percentual de hiperplasia intimal intra-stent mensurado pela análise volumétrica do ultrassom intracoronário.

Descritores: Doença Arterial Coronária. Diabetes Mellitus. Vasodilatadores. Stents. Ultrassonografia Intravascular. Hiperplasia.

Summary

Mauro, M.F.Z. **Volumetric analysis of intra-Drug-elutingstents intimal hyperplasia in diabetic patients treated with or without cilostazol.** [Thesis]. São Paulo: Dante Pazzanese of Cardiology Institute, São Paulo University; 2013.145p

BACKGROUND: Previous trials with assembled patients in consecutive or random series without blindness offered evidence of the benefit adding cilostazol to the antiplatelet therapy in diabetic patients undergoing drug-eluting stents coronary implantation, with reduction in binary restenosis rates, in-stent late loss and late target lesion revascularization. **OBJECTIVES:** The primary objective of this study was to determine whether the addition of cilostazol to the dual antiplatelet therapy would provide an additional intimal hyperplasia reduction in diabetic patients after drug-eluting stents implantation, measured by calculating the obstruction volume through the intravascularultrasound 9 months after the index procedure. Secondary objectives were to assess the target vessel quantitative angiography and the occurrence of serious adverse cardiac events (death, nonfatal myocardial infarction and need for a target lesion revascularization) at 30 days, 9 months and 1 year. **METHODS:** Prospective, single center, randomized, double blinded study, gathering 133 diabetic patients, comparing who received cilostazol (Group 1, n= 65) versus placebo (Group 2, n= 68), undergoing coronary stenting, with the releasing of zotarolimus in a native coronary artery with stenosis greater than or equal to 50% and reference diameter equal to or greater than 2.0 mm (visual assessment) with the intravascularultrasound and angiographic restudy at 9 months. **RESULTS:** Both groups were similar in clinical, angiographic and technical characteristics, except for a higher incidence of arterial hypertension in group 2 (81,5% vs 94,1%, $p=0,026$) as well as significantly lower coronary stents diameters in group 1 (2,78 mm vs 2,96 mm, $p<0,001$). The intimal obstruction volume calculated by the intravascularultrasound at 9 months was similar between the groups (33,2% vs 35,1%, $p=0,069$), as well as the rates of major adverse cardiac events (12,3% vs 8,8%, $p= 0,811$), stent thrombosis (1,5%

versus 0,75%, $p= 0,237$), in-stent binary restenosis (9,8% vs 6,8%, $p= 0,988$), in stent late loss (0,60 vs 0,64, $p=0,300$) and at the segment (0,57 vs 0,58, $p= 0,387$). CONCLUSIONS: The addition of cilostazol to the dual antiplatelet therapy with acetylsalicylate acid and clopidogrel, in diabetic patients undergoing stent implantation with zotarolimus did not reduce major adverse cardiac events nor the percentage of intra-stent intimal hyperplasia measured by the intravascularultrasound volumetric analysis.

Descriptors: Coronary Artery Disease. Diabetes Mellitus. Vasodilators. Stents. Intravascular ultrasound. Hyperplasia.

1. Introdução

1.1 Histórico e fundamento

1.1.1 Doença arterial coronária e stents coronários

As doenças cardiovasculares e entre elas a doença arterial coronária (DAC) são as principais causas de óbito nas sociedades modernas¹ e a intervenção coronária percutânea (ICP) com a introdução dos stents coronários tornaram-se dispositivos padronizados como eficiente opção terapêutica para a revascularização miocárdica. Os avanços tecnológicos, tanto na farmacologia como na adoção de novos dispositivos percutâneos, levou a um crescimento exponencial dessas intervenções². Os stents não farmacológicos quando comparados à angioplastia por balão reduziram significativamente as complicações agudas dos procedimentos como a oclusão do vaso tratado, cirurgia de revascularização de emergência e óbito após ICP, ampliaram o espectro de complexidade das lesões abordadas, além da redução da reestenose coronária e das taxas de nova revascularização do vaso-alvo tardia, dados confirmados em estudos após 5 anos³⁻⁴. Evidenciou-se, porém, uma perda de durabilidade dos resultados tardios desses stents, mais acentuada e de modo independente em portadores de diabetes melito (DM), que apresentavam maiores taxas de mortalidade⁵ e de necessidade de nova revascularização, quando

comparados aos resultados cirúrgicos^{5,6}, principalmente devido à hiperplasia intimal (HI) exacerbada.

1.1.2 Doença coronária e diabetes melito

A doença cardiovascular é a causa mais comum de óbito em indivíduos com DM e o risco de óbito por doença arterial coronária está aumentado em 2 a 3 vezes nestes pacientes quando comparados aos não diabéticos⁷. Esses resultados desfavoráveis são explicados pela presença de hiperglicemia, metabolismo lipídico anormal e resistência à insulina associada à ocorrência de hipertensão arterial sistêmica presente nesses pacientes. A hiperglicemia provoca alteração da função endotelial por bloquear a produção de óxido nítrico e leva ao aumento do estresse oxidativo. As anormalidades do metabolismo lipídico resultam freqüentemente em elevação dos níveis de triglicérides e de colesterol de lipoproteína de baixa densidade e diminuição do colesterol de lipoproteína de alta densidade. A resistência à insulina induz a liberação de ácidos graxos livres do tecido adiposo, aumenta o estresse oxidativo e reduz a produção de óxido nítrico. A hipertensão arterial associada ao diabetes melito favorece a disfunção renal. Além disso, a ativação plaquetária está aumentada e a atividade fibrinolítica diminuída, facilitando a agregação plaquetária e a formação de trombos. A presença desses múltiplos fatores resulta em rápida progressão da aterosclerose e maior tendência à formação

de placas instáveis, que resultam em eventos cardíacos nessa população de pacientes². Portadores de DM apresentam frequentemente doença difusa, vasos de menor calibre, lesões longas, alto grau de estenose e com maior carga de placa e maior prevalência de comprometimento multiarterial⁸. Paralelamente, há um prejuízo da atividade vasomotora com aumento da proliferação de células musculares lisas que atuam de forma adversa no remodelamento arterial, na formação de trombo e HI, contribuindo para a perda mais rápida e acentuada dos resultados da ICP, com complicações e resultados desfavoráveis em longo prazo, incluindo-se a maior necessidade de nova revascularização do vaso alvo (RVA) em relação aos não diabéticos⁹⁻¹¹. Sabe-se também que a insulina estimula a síntese do inibidor da ativação do plasminogenio 1 (PAI-1) que pode inibir o remodelamento e a proteólise que normalmente ocorrem após a injúria arterial na ICP, resultando em um acúmulo de matriz extracelular e HI corroborando para as elevadas taxas de reestenose dos diabéticos⁸. Apesar do advento dos stents coronários e uso de antiplaquetários, o DM manteve-se como preditor clínico independente de perda tardia dos resultados da ICP e influencia na incidência e severidade da reestenose⁷.

1.1.3 Stents liberadores de fármacos antiproliferativos

Os stents com liberação de substâncias antiproliferativas (também chamados stents farmacológicos) foram incorporados à prática clínica

reduzindo expressivamente a hiperplasia intimal, relacionada à adição de polímero com liberação localizada de fármaco antiproliferativo e com consequente redução da reestenose, como demonstrado em estudos com análise angiográfica quantitativa e por meio do ultrassom intracoronário, onde se observaram diferenças significativas da redução da hiperplasia intimal e na porcentagem do volume de obstrução^{12,13}. Apresentam taxas de segurança e eficácia tardia muito superior aos stents não farmacológicos¹⁴⁻¹⁷, resultados também observados em pacientes diabéticos, em estudos randomizados comparando stents de mesma plataforma^{18,19} e em metanálises²⁰, onde se verificou redução dos eventos cardíacos adversos graves no seguimento tardio ou em estudos que avaliaram stents farmacológicos de primeira e segunda geração que demonstraram redução da reestenose intra-stent nos diabéticos^{21, 22}.

Contudo persistem evidências de uma significativa e menor durabilidade tardia destes resultados, quando cotejados pacientes diabéticos versus não diabéticos em doença multiarterial. Esta redução do benefício tardio promove impacto clínico relevante, com elevação das taxas de repetição de novos procedimentos de revascularização do miocárdio, sejam percutâneos como cirúrgicos^{23,24}.

1.1.4 Cilostazol

É um inibidor da agregação plaquetária por bloquear seletivamente a fosfodiesterase III, com efeitos antitrombóticos, vasodilatadores, e

antiproliferativos, adicionalmente reduzindo o crescimento de células musculares lisas²⁵ e a síntese de matriz extracelular, com redução da HI. Evidências prévias sinalizavam que a adição de um fármaco dotado de potencial antiproliferativo como o cilostazol, poderia promover benefício positivo adicional, reduzindo a HI do vaso alvo, submetido ao implante de stent não farmacológico²⁶⁻²⁸. Posteriormente este benefício foi observado em associação com a dupla terapia plaquetária em ensaios com stents farmacológicos²⁹ em metanálises³⁰⁻³⁶, revisões sistemáticas³⁷ e estendido para a prevenção da reestenose em pacientes diabéticos em análise randomizada, não duplo cega controlada e avaliada por angiografia quantitativa onde reduziu a taxa de reestenose binária e a perda tardia do lumen no segmento de stents farmacológicos sem aumento de complicações hemorrágicas³⁸. Estudo também não duplo cego com ultrassonografia intracoronária demonstrou que a adição do cilostazol ao ácido acetilsalicílico e clopidogrel, reduziu a reestenose angiográfica, a perda tardia e o porcentual de volume da hiperplasia intimal em stents farmacológicos com liberação de zotarolimus e longos (extensão maior ou igual a 30 mm)³⁹. Esses resultados o fazem potencialmente viável como opção para prevenir reestenose pós implante de stent, especialmente em diabéticos. Entretanto necessita-se de ensaios randomizados, duplo cegos, aliados a um método de mensuração mecânico como a ultrassonografia intracoronária para confirmar essas evidências.

1.1.5 Ultrassonografia Intracoronária

A ultrassonografia intracoronária (USIC) (Figura 1) é um método diagnóstico invasivo que utiliza ondas de ultrassom para aquisição de imagens tomográficas das camadas das artérias coronárias, através de um cateter flexível e não traumático, que tem incorporado em sua extremidade um transdutor, com início de seu uso na década de 80⁴⁰. Vem apresentando nos últimos anos uma expansão de sua utilização na cardiologia intervencionista, recebendo inclusive diretriz específica⁴¹. Nos primeiros ensaios foi empregada para verificação de detalhes morfológicos e biológicos intravasculares, após implantes de stents farmacológicos e comparações com mesmas plataformas não farmacológicas, além de avaliações de lesões moderadas à angiografia e de aposições incompletas de stents⁴². Posteriormente, por apresentar baixas taxas de complicações e ser um método mais acurado para avaliação das dimensões arteriais, foi utilizada para guiar intervenções coronárias percutâneas com otimização de resultados, análise de preditores de reestenose e trombose de stents, avaliação de polímeros e em larga escala em estudos para análise de volumes de placa e hiperplasia intimal, em comparações de stents de novas gerações e efeitos de fármacos antiproliferativos^{13,43-48}.

Figura 1. Imagem da ultrassonografia coronária.

Estes fundamentos, que incluem a perda tardia dos stents farmacológicos principalmente em pacientes portadores de diabetes melito, a ação do cilostazol em diminuir a hiperplasia intimal e a acurácia da análise ultrassonográfica intracoronária, levaram a hipótese deste estudo.

2. Objetivos

2.1 Hipótese e objetivo primário

A presente investigação objetiva verificar se a adição do cilostazol à dupla terapia antiplaquetária com ácido acetilsalicílico (AAS) e clopidogrel, proporcionaria uma redução da hiperplasia intimal em diabéticos, após o implante do stent coronário com liberação de zotarolimus, mensurada por meio do cálculo do volume de obstrução pelo USIC.

2.2 Objetivos secundários

- a. Análise da angiografia coronária quantitativa com mensuração da perda luminal tardia e a reestenose binária aos nove meses.
- b. Taxas de Eventos Cardíacos Adversos Graves (ECAG) que compreendem: Óbito, Infarto Agudo do Miocárdio não fatal (IAM) e necessidade de nova revascularização aos 30 dias, 9 meses e 1 ano.
- c. Segurança:
 - Trombose de stent (TS) no vaso alvo.
 - Taxas de sangramento.
 - Eventos adversos como taquicardia; cefaléia; neutropenia; plaquetopenia; reação alérgica; insuficiência cardíaca (ICC).

- Aderencia e/ ou descontinuidade do tratamento com os antiagregantes plaquetários.

3. *Métodos*

3.1 Casuística

No período de abril de 2011 a agosto de 2012 foram selecionados de forma prospectiva, randomizada e cega, 134 pacientes diabéticos em uso ou não de insulina, divididos em dois grupos diferentes de tratamento na proporção 1:1, sendo denominados de Grupo 1: Cilostazol, AAS e clopidogrel e Grupo 2: Placebo, AAS e clopidogrel. Todos os pacientes foram submetidos a implante de stent coronário com liberação de zotarolimus no Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC) e reestudo angiográfico com ultrassom intracoronário após nove meses do procedimento índice e acompanhamento clínico até completarem 1 ano de evolução. Esta investigação foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa da Instituição em 1/03/2011 sob número 3744, 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 (TCLE), recebendo cópia do mesmo.

3.1.1 Critérios de Inclusão

3.1.1.1 Clínicos

- a. Diabetes Mellito em uso ou não de insulina;
- b. Idade ≥ 18 anos;
- c. Pacientes portadores de isquemia miocárdica silenciosa, manifesta por meio de teste detector não invasivo para esta finalidade.
- d. Doença arterial coronária estável, grau ≥ 2 de acordo com a classificação da *Canadian Cardiovascular Society* (CCS)⁴⁹.
- e. Angina instável.
- f. Síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST.
- g. Após entendimento e assinatura do TCLE.

3.1.1.2 Angiográficos

- a. Vaso-alvo de artéria coronária nativa com estenose $\geq 50\%$ (avaliação visual).
- b. Vaso-alvo com diâmetro de referência igual ou superior a 2,0 mm (avaliação visual).
- c. Intervenção coronária percutânea com implante do stent com liberação de zotarolimus.

- d. Em pacientes portadores de doença coronária múltipla, o estagiamento do procedimento para outro vaso coronário deverá ser realizado em 30 dias após o procedimento índice, com utilização do mesmo modelo de dispositivo.

3.1.2 Critérios de exclusão

3.1.2.1 Clínicos

Foram excluídos pacientes que apresentassem qualquer uma das seguintes características:

- a. Pacientes do sexo feminino em idade fértil que se recusaram a realizar o teste de gravidez e ou puérperas em período de lactação.
- b. Histórico reconhecido de alergia, intolerância ou contraindicação ao uso de AAS, Clopidogrel, ou Cilostazol.
- c. Leucopenia < 3.000 leucócitos /mm³ e/ou plaquetopenia < 100.000 / mm³.
- d. TGO ou TGP ≥ 3 vezes o limite superior de normalidade.
- e. Disfunção renal crônica (clearance de creatinina ≤ 30 ml/min).
- f. Pacientes em ICC classes III e IV da NYHA (Critérios da *New York Heart Association*).
- g. Doença não cardíaca com expectativa de vida prevista < 1 ano.

- h. Discrasia sanguínea; história de neutropenia, trombocitopenia ou doença hepática.
- i. Infarto Agudo do Miocárdio com Elevação do segmento ST.
- j. Disfunção ventricular esquerda severa (FEVE $\leq$ 40%).
- k. Impossibilidade de retornar para seguimento clínico tardio.
- l. Em uso prévio de cilostazol.

3.1.2.2 Angiográficos

- a. Tratamento de estenoses reestenóticas.
- b. Estenose localizada em enxertos cirúrgicos arteriais ou venosos.
- c. Estenose localizada no Tronco da Coronária Esquerda não protegido.
- d. Oclusão coronária crônica (>30 dias).

3.2 Delineamento e fluxograma

Estudo prospectivo, unicêntrico, randomizado 1:1, duplo cego, comparando pacientes diabéticos alocados para um de dois grupos após assinatura do TCLE (Anexo A) de acordo com a ordem de inclusão no estudo.

3.2.1 Randomização

A randomização foi realizada por meio de processo eletrônico, com a confecção de uma “Lista de Aleatorização/ Randomização” efetivada no Laboratório de Epidemiologia e Estatística - Lee do IDPC (Anexo B) em ordem cronológica de inclusão, sendo inserido apenas tratamento A ou B. Após a aleatorização, foi confeccionada a lista de randomização final (Anexo C). As amostras dos medicamentos doadas pela Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A foram identificadas pelo Número de Randomização. (Figura 2).

Apenas uma pessoa fornecedora do fármaco e outra não ligada ao setor de cardiologia invasiva do IDPC estavam cientes do sequenciamento do fármaco a ser testado. Somente após o termino da randomização, para análise dos grupos, abriu-se o cegamento do estudo.

Figura 2: Apresentação do medicamento do estudo

3.2.2 Fluxograma

Os pacientes incluídos no estudo foram submetidos ao algoritmo exposto na Figura 3:

Figura 3. Algoritmo do estudo

3.3 Implementação do estudo

3.3.1 Medicamento do estudo – Cilostazol

Características farmacológicas:

O cilostazol é um derivado da quinidona, inibidor potente e seletivo da fosfodiesterase tipo III (PDE), com supressão da degradação da adenosina cíclica 3',5'-monofosfato (AMP cíclico), e consequente aumento de concentração deste nas plaquetas e nas células musculares lisas, diminuindo o cálcio intracelular, com consequente relaxamento e vasodilatação dos vasos sanguíneos, inibição do tromboxane A₂, produzindo inibição da ativação e agregação plaquetária^{50,51}. (Figura 4).

Figura 4. Ação do Cilostazol na antiagregação plaquetária

O acúmulo de AMPc inicia também uma cascata de eventos que inclui a regulação de antioncogenes p53 e p21 e do fator de crescimento de hepatócito (HGF). O aumento no bloqueio da proteína p53 no ciclo celular induz apoptose em células de músculo liso vascular, proporcionando um efeito antiproliferativo. O HGF estimula a rápida regeneração de células endoteliais que inibe a formação neointimal por dois mecanismos: bloqueio do crescimento anormal de células musculares lisas vasculares e melhora da função endotelial^{51,52}

Absorção e metabolização:

É bem absorvido após administração oral e presença de alimentos gordurosos aumenta a sua absorção. É extensivamente metabolizado no fígado pelas enzimas do citocromo P450. Existem 2 metabólitos ativos, o perfil farmacocinético é proporcional a dose, e o cilostazol e seus metabólitos ativos têm meia-vida de aproximadamente 11 a 13 horas. A excreção dos metabólitos ocorre principalmente por via renal. Apresenta-se ligado às proteínas plasmáticas a uma taxa de aproximadamente 95%.

Contraindicações:

É contra-indicado para portadores de insuficiência cardíaca congestiva, e nos pacientes com FEVE menor que 40%. Pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula, pacientes com quadro hemorrágico e para pacientes grávidas ou que estejam amamentando.

Interações medicamentosas:

É extensivamente metabolizado pelo citocromo P 450, e deve-se ter cautela ao co-administrar outros inibidores como cetoconazol, eritromicina ou omeprazol. O diltiazem aumenta sua concentração plasmática e metabólitos. Entretanto, o cilostazol parece não causar aumento dos níveis plasmáticos de drogas metabolizadas pelo CYP3A4 Com anticoagulantes, antiagregantes plaquetários, agentes trombolíticos e prostaglandina E1 pode ocorrer aumento de tendência a hemorragias.

Reações adversas:

As reações adversas mais comuns foram: cefaléia, 27 e 34 % para 50 e 100 mg, respectivamente e 14% para placebo; diarreia e fezes anormais, 12 e 15% para 50 e 100mg respectivamente e 4% para placebo; dor abdominal: 4 e 5% para 50 e 100 mg respectivamente e 3% para placebo; palpitações : 5 e 10% para 50 e 100 mg respectivamente e 1% para placebo; tontura: 9 e 10% para 50 e 100 mg respectivamente e 6% para placebo.

Posologia:

A dosagem recomendada é de 50 ou 100 mg duas vezes ao dia, conforme orientação médica. O comprimido deve ser ingerido com um copo de água em jejum e no mínimo meia hora antes ou duas horas depois do café da manhã e do jantar.

Pacientes idosos:

Poderá ser utilizado em pacientes com mais de 65 anos, desde que observadas as contraindicações, interações medicamentosas e reações adversas. Não há necessidade de ajuste de dose para os pacientes com insuficiência renal.

3.3.2 Dispensação do medicamento do estudo

Após a assinatura do TCLE e randomização cada paciente recebia uma caixa identificada como Produto sob Investigação com numeração contínua a partir do nº1, correspondente ao seu número da randomização, contendo dois blísteres (total de 30 comprimidos) para os primeiros 15 dias denominada Caixa nº1, que poderia conter cilostazol 50 mg ou placebo de cilostazol 50 mg (Figura 2), e a caixa denominada nº 2 contendo 4 blísteres (total de 60 comprimidos) de cilostazol 100 mg ou placebo 100 mg. O medicamento era iniciado 24 horas antes do procedimento índice, na dose de 50 mg 2 vezes ao dia, associado à AAS 100 mg/dia e clopidogrel dose de ataque de 300mg em dose única (para os que não faziam uso prévio). Após o procedimento mantinha-se AAS 100 mg/dia, clopidogrel 75 mg/dia e o medicamento do estudo na dose de 100 mg/dia durante 15 dias, passando-se então para a dose de 100 mg 2 vezes ao dia, que era mantida durante nove meses. O escalonamento da dose do medicamento do estudo foi orientação dos fabricantes, para se tentar minimizar possíveis efeitos

colaterais como a cefaleia. No seguimento de 30 dias o paciente retornava os medicamentos restantes para contabilidade na planilha do Anexo D, e recebia mais 5 caixas enumeradas de 3 a 7, contendo cilostazol 100mg ou placebo 100mg com a mesma numeração da randomização. No seguimento de 6 meses o procedimento era semelhante: o paciente retornava as ultimas caixas para contabilidade e recebia as caixas de 8 a 10, que eram então contabilizadas aos 9 meses. O AAS e o clopidogrel eram retirados sem ônus na farmácia do IDPC, mediante a apresentação do receituário médico.

3.3.3 Avaliação clínica pré procedimento

A avaliação clínica do paciente iniciava-se pela obtenção da identificação da forma clínica de apresentação da doença arterial coronária, verificação dos fatores de risco presentes além do diabete, exame físico, realização de eletrocardiograma de repouso com 12 derivações e coleta de amostras de sangue periférico, com dosagem de hemograma, glicemia de jejum, uréia, creatinina, CK e CKMB.

Conforme descrito anteriormente, após a randomização orientava-se o inicio da medicação do estudo (50 mg 12/12h) e a dose de ataque do AAS (500 mg) e do clopidogrel (300 mg em dose única) para os que não faziam uso prévio da medicação, ou as doses usuais de manutenção: 100 mg e 75 mg respectivamente (Anexo E). Orientava-se também quanto à suspensão prévia de metformina (72 horas) e a suspensão da insulina no dia agendado

para o procedimento. Programava-se a ICP de 24 horas a 3 dias após a inclusão do paciente no estudo.

3.3.4 Características do procedimento

Todos os procedimentos foram efetuados no Serviço de Cardiologia Invasiva do IDPC, por meio de acesso transfemoral (técnica de *Judkins*) ou transradial, empregando-se cateter-guia 6F ou 5F respectivamente. Administrava-se nitrato por via intracoronária, nas doses de 20mg de 5-mononitrato de isossorbitol ou 0,2 mg de nitroglicerina e posteriormente heparina não fracionada na dose de 100 UI/Kg.

O procedimento iniciava-se com a introdução de uma corda guia metálica dirigível de 0,014 polegadas, posicionada distalmente à lesão alvo. À critério do observador realizava-se pré-dilatação com cateter balão de diâmetro 0,5 mm inferior ao diâmetro de referencia do vaso-alvo. Procedia-se ao implante da endoprótese, com pressões nominais ao stent específico e se necessário insuflações adicionais com pressões mais elevadas ou empregavam-se cateteres-balão de maior diâmetro.

A endoprótese escolhida foi o stent farmacológico com liberação de zotarolimus Endeavor Sprint® doados pela empresa Medtronic.(Medtronic Vascular, Santa Rosa, CA, EUA) com um sistema de entrega avançado e um excelente perfil de segurança: plataforma de stent de liga de cobalto de perfil muito baixo: Driver™ e um sistema de suporte de droga com polímero

altamente biocompatível e não-trombogénico de fosforilcolina que mimetiza a superfície externa das hemácias. (Figura 5).

Figura 5. Stent Endeavor Sprint®

O Zotarolimus (anteriormente ABT-578) é um composto análogo de sirolimus com potentes propriedades anti-inflamatórias e antiproliferativas. Seu mecanismo de ação se dá na interrupção da fase G-1 do ciclo celular, com efeito citostático, impedindo a proliferação neointimal⁵³.

As características dos stents Endeavor Sprint® utilizados neste estudo estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Especificações dos stents Endeavor Sprint® utilizados neste estudo

Diâmetro (mm)	Extensão (mm)
2,25; 2,5; 2,75; 3,0; 3,5	12; 14; 15; 18; 24; 30

mm = milímetros

Após o término do procedimento realizava-se a hemostasia por compressão manual para a técnica femoral ou por meio de pulseira hemostática radial, e os pacientes eram então encaminhados à enfermaria, onde eram submetidos à nova avaliação clínica, eletrocardiográfica e dosagem enzimática no pós imediato e após 24 horas, caso não houvessem intercorrências significativas. Nestes casos as avaliações eram realizadas periodicamente.

O medicamento do estudo era mantido com o paciente para que fizesse uso de acordo com a orientação, e se evitasse desvio de protocolo com a administração aleatória de cilostazol.

Para os pacientes diabéticos portadores de clearance de creatinina < 60 ml/min iniciava-se hidratação endovenosa 24 antes do procedimento índice e manutenção 24 horas após o mesmo, com acompanhamento dos níveis de creatinina para detecção da nefropatia induzida por contraste.

3.3.5 Alta hospitalar

A alta hospitalar era procedida 24 a 48 horas após a internação, desde que não houvesse anormalidades relevantes. Os pacientes eram orientados para os retornos ambulatoriais de 30 dias, 6, 9 e 12 meses de acordo com o Anexo F.

Em relação às medicações, mantinham-se as de uso prévio, e orientava-se que além do medicamento do estudo o paciente deveria fazer uso do AAS indefinidamente e clopidogrel durante 1 ano.

3.3.6 Retorno ambulatorial

Como já citado anteriormente, os pacientes retornavam para avaliação ambulatorial após 30 dias, 6 e 12 meses para coleta de sangue, eletrocardiografia de repouso e consulta médica. Eram avaliados quanto à sintomatologia, reações adversas ou eventos cardíacos, além da verificação do uso correto do medicamento do estudo. No retorno aos 9 meses após o procedimento índice, eram submetidos a nova coronariografia e estudo ultrassonográfico intracoronário (USIC). A análise angiográfica era realizada *off line*.

3.3.7 Análise angiográfica quantitativa

A análise angiográfica quantitativa *off line* foi realizada no Serviço de Cardiologia invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia em um equipamento Medis[®] (Holanda) com *software* versão 7.3, utilizando-se um projetor de filmes acoplado a um microcomputador, empregando-se algoritmo de detecção automática de bordas. As imagens foram selecionadas e ampliadas em final de diástole e posteriormente digitalizadas por meio de um conversor cine-vídeo. O cateter-guia preenchido por contraste foi usado para calibração e selecionou-se a projeção na qual a estenose coronária alvo apresentasse o grau mais acentuado de obstrução da luz. As incidências realizadas durante o procedimento índice foram repetidas no reestudo angiográfico.

Foram realizadas as seguintes análises:

- Diâmetro de referencia (DR) proximal; distal e interpolado: é a distância entre duas bordas ou contornos em milímetros, perpendicular à linha central local, obtida na porção considerada angiograficamente normal. Nos casos em que a lesão – alvo incida imediatamente após a origem de um ramo, este local servirá como referencial. A medida interpolada é calculada automaticamente pelo computador a partir da média aritmética dos diâmetros proximal e distal, e da curva de função do diâmetro de referencia do vaso;

- Diâmetro mínimo da luz (DML): é a distância entre duas bordas luminais, 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 for maior, também expresso em milímetros. Esta variável é 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.
- Extensão da lesão: é a mensuração em milímetros da distância entre os pontos imediatamente a montante e a jusante da lesão, considerados angiograficamente isentos de acometimento ateromatoso.
- Ganho agudo (GA): representa a ampliação do DML após o implante do stent e é quantificado como a diferença entre o DML pós-procedimento (DML pós) e o DML prévio à dilatação (DML pré), expresso em milímetros.
- Perda tardia da luz (PTL): representa a perda do DML na angiografia coronária tardia. É calculada pela diferença entre o DML pós e o DML tardio (DML tardio), expressa em milímetros.
- Segmento: Os parâmetros: DML pós e tardio, % de estenose pós e tardio, ganho imediato e perda tardia também foram

mensurados no segmento, que compreende todo o stent e 5 mm além de cada borda.

3.3 8 Análise ultrassonográfica

Nove meses após a ICP, os pacientes eram submetidos a uma nova coronariografia seguida de um estudo ultrassonográfico intracoronário (USIC). 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. O equipamento utilizado para se obter as imagens intracoronárias era o ILAB[®] da Boston Scientific Corporation, California, EUA e estas eram arquivadas em CD.

Os dados do USIC foram analisados no laboratório central do Serviço de Cardiologia invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, em um software de análise de USIC Echo Paque versão 3.0 53, 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 (VOL) ou % de intima: 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 e 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 6 exibe imagens de um caso analisado em nossa casuística peloUSIC.

Figura 6. Exemplo de mensurações peloUSIC

3.3.9 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 três 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 horas 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)*⁵⁴. Trombose definitiva: oclusão trombótica do vaso-alvo, confirmada angiograficamente ou pela anátomo-patologia; 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; Trombose possível: morte súbita > 30 dias após o procedimento. Quanto à classificação em relação ao tempo de ocorrência, a trombose de stents foi ainda 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;
- Revascularização do vaso-alvo: novo procedimento percutâneo ou cirúrgico para o tratamento de reestenose.
- Revascularização do vaso não-alvo: revascularização de um vaso não tratado no procedimento índice.
- Revascularização da lesão-alvo: novo procedimento percutâneo ou cirúrgico para o tratamento da reestenose no local da estenose-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 graves (ECAG): ocorrência de óbito de causa cardíaca, infarto do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST e realização de revascularização miocárdica (percutânea ou cirúrgica) da lesão-alvo.

- Sangramento: utilizamos os critérios estabelecidos pelo *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC)⁵⁵, que utiliza como definição de sangramento:

TIPO 0: Sem sangramento.

TIPO 1: Sangramentos pequenos que não necessitem de atendimento médico ou internação hospitalar

TIPO 2: Qualquer sinal de hemorragia que não se encaixe nos tipos 3, 4 ou 5, mas que apresente pelo menos um dos seguintes critérios: (1) intervenção médica não-cirúrgica; (2) necessitem de internação hospitalar ou aumento do nível de cuidados; (3) requeiram avaliação clínica.

TIPO 3:

TIPO 3A: Sangramento associado a queda de 3-5 g/dL (desde que relacionada ao sangramento) ou sangramento que necessite de transfusão sanguínea

TIPO 3B: Sangramento associado a queda da hemoglobina maior que 5g/dL (desde que relacionado ao sangramento); Tamponamento cardíaco; Sangramento que necessite de tratamento cirúrgico para controle (exceto dental/nasal/pele/hemorróidas); Sangramento que necessite de uso de drogas vasoativas

TIPO 3C: Sangramento intracraniano (exceto micro hemorragias ou transformação hemorrágica); inclui sangramento medular; Subcategorias: confirmadas por autópsia, exames de imagem ou

lavagem peritoneal; Sangramento intraocular que comprometa a visão

TIPO 4: Sangramento relacionado a Cirurgia de Revascularização Miocárdica (CRM); Sangramento intracraniano perioperatório em até 48h pós-CRM; Reoperação após fechamento de esternotomia (para controle de sangramento); Transfusão $\geq$ a 5 concentrados de hemáceas dentro das 48 horas pós-CRM; Sangramento pelo dreno de tórax $\geq$ 2L em 24h

TIPO 5 : Sangramento fatal

TIPO 5A: Provável sangramento fatal: ausência de exames confirmatórios como autópsia e imagem, mas com suspeita clínica.

TIPO 5B: Definido sangramento fatal: evidências de sangramento confirmado por autópsia ou por exames de imagem.

- Função ventricular: normal, disfunção leve, moderada ou severa, por meio de critério qualitativo (visual).

3.4 Análise estatística

O presente estudo foi delineado para demonstrar a redução da HI pelo cilostazol após implante de stent eluído com zotarolimus, tendo como referencia estudo³⁸ que assumiu uma redução adicional de 40% com a terapia tripla com cilostazol, AAS e clopidogrel: (0.16 mm de 0.39mm).

Para uma redução do volume de HI mensurado em porcentual de 40%, com teste de hipótese monocaudal, poder do teste de 80% e nível de significância de 5%, com perda de seguimento angiográfico e ultrasonográfico de 10%, deveriam ser envolvidos no estudo 134 pacientes, 67 em cada grupo.

As medidas observadas foram descritas por estatísticas de frequências, absolutas (n) e relativas (%), quando medida qualitativa, e estatísticas sumárias de média, mediana (Med), desvio padrão (DP) e percentis 25 (Per 25) e 75 (Per 75), quando medida quantitativa.

A associação das medidas qualitativas com os grupos foi avaliada por teste qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher (Armitage, 1994)⁵⁶ e a comparação de medidas quantitativas entre os grupos por teste não paramétrico de Mann-Whitney (Siegel, 1988)⁵⁷.

Os eventos foram observados ao longo do tempo pela curva de sobrevivência de Kaplan-Meier e a comparação entre os grupos avaliada por teste de log-rank (Armitage, 1994)⁵⁶.

O nível de significância dos testes foi de 5%, ou seja, diferenças significativas foram consideradas quando o nível descritivo dos testes (valor de p) foi menor que 0,05. Vale verificar os casos em que o valor de p foi maior que 0,05, mas menor ou igual a 0,10. Nestes casos as evidências de diferenças existem, porém são mais fracas.

Software: SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão

4. Resultados

De abril de 2011 a agosto de 2012, 143 pacientes preencheram os critérios de inclusão da pesquisa e foram arrolados para a randomização entre os dois tratamentos a serem testados. Destes, 10 pacientes foram excluídos: 2, devido a não realização de procedimento após a randomização, 3 implantaram stent coronário não dedicado a pesquisa, 3 relacionados a impossibilidade de ultrapassagem da estenose-alvo com a corda guia, 1 visto desistência após concordância inicial com o protocolo e 1 devido ao não seguimento do protocolo farmacológico recomendado. Assim, 133 pacientes compõem a população desta pesquisa, sendo divididos em dois grupos em consonância com a randomização, 65 (48,9%) pacientes no grupo 1 (dupla antiagregação plaquetária e cilostazol) e 68 (51,1%) no grupo 2 (dupla antiagregação plaquetária e placebo).

4.1 Características clínicas

As características clínicas dos 133 pacientes incluídos no estudo encontram-se descritas na tabela 2. A média de idade foi de $60,8 \pm 8,56$ anos, com mediana de 62 anos, sendo 56,4% do sexo masculino. Não foram verificadas diferenças entre os grupos quanto às variáveis analisadas, à exceção de maior prevalência de hipertensos no grupo tratado com placebo (81,5% *versus* 94,1%, $p= 0,026$). No quadro clínico de apresentação, 36 (27,1%) pacientes eram portadores de isquemia miocárdica silenciosa, 59

(44,3%) encontravam-se em angina estável classe funcional I ou II da CCS⁴⁹, 27 (20,3%) em angina estável classe funcional III ou IV e 11 (8,3%) com quadro de angina instável ou síndrome coronária aguda sem elevação de ST. Destaca-se que aproximadamente metade da população apresentava história de infarto do miocárdio prévio.

Tabela 2. Características Clínicas dos 133 pacientes envolvidos no estudo

Variáveis	Grupo 1 (n= 65 P)	Grupo 2 (n= 68 P)	Total (133P)	p
Idade, média (DP) (anos)	60,0 (8,79)	61,6 (8,33)	60,8 (8,56)	0,242
Variação das idades (anos)	39-77	41-77	39 - 77	
Mediana (IIQ)	60 (54;66)	63 (55;68)	62(55;68)	
Sexo Masculino, n (%)	37 (56,9)	38 (55,9)	75 (56,4)	0,904 P
Fatores de Risco, n (%)				
Hipertensão arterial	53 (81,5)	64 (94,1)	117 (88,0)	0,026 P
Dislipidemia	54 (83,1)	59 (86,8)	113 (85,0)	0,552 P
Tabagismo	15 (23,1)	16 (23,5)	31 (23,3)	0,951 P
Antecedentes familiares	24 (36,9)	15 (22,1)	39 (29,3)	0,060 P
Obesidade	12 (18,5)	8 (11,8)	20 (15,0)	0,280 P
Eventos Prévios, n (%)				
Infarto do miocárdio	29 (44,6)	33 (48,5)	62 (46,6)	0,651 P
Intervenção percutânea	3 (4,6)	6 (8,8)	9 (6,8)	0,493 F
Revascularização cirúrgica	6 (9,2)	7 (10,3)	13 (9,8)	0,836 P
Quadro Clínico, n (%)				
Assintomático	17 (26,2)	19 (28,0)	36 (27,1)	0,255 P
Angina estável CCS I ou II	25 (38,5)	34 (50,0)	59 (44,3)	
Angina estável CCS III ou IV	15 (23,0)	12 (17,6)	27 (20,3)	
Angina instável/ Síndrome Coronária Aguda SST	8 (12,3)	3 (4,4)	11 (8,3)	

n= número; P= pacientes; DP= desvio padrão; IIQ= Intervalo Interquartilico: Percentis 25;75; CCS= *Canadian Cardiovascular Society*; SST= sem elevação de ST; P = teste de Pearson; F= teste de Fisher;

Em relação às doenças associadas, 17 (12,8%) dos pacientes apresentavam clearance de creatinina entre 60 e 30 ml/min, sendo 6 (9,2%) do grupo 1 *versus* 11 (16,2%) do grupo 2, $p= 0,230$. Três (3) pacientes tinham história prévia de acidente vascular encefálico isquêmico, todos do grupo 1: 3 (4,6%) *versus* 0 (0%), $p= 0,114$ e 3 (2,3%) eram portadores de arteriopatia periférica: 2 (3,1%) grupo 1 *versus* 1 (1,5%) grupo 2, $p=0,614$.

O perfil clínico e laboratorial do diabetes melito, e a terapêutica utilizada no momento da inclusão da população estudada, estão descritos na Tabela 3. Aproximadamente 90% dos pacientes faziam uso de hipoglicemiante oral: 58 (89,2%) grupo 1 *versus* 63 (92,7%) grupo 2, $p= 0,492$, e desses, 23% faziam uso concomitante de insulina ou associação de 2 ou mais hipoglicemiantes. Apenas 9% da população encontrava-se em uso exclusivo de insulina: 7 (10,8%) grupo 1 *versus* 5 (7,3%) grupo 2, $p= 0,589$. Não foram observadas diferenças entre os grupos em relação ao tipo de DM, níveis glicêmicos de jejum e hemoglobina glicada, estando as médias laboratoriais acima dos limites aceitáveis para o controle adequado da DM de acordo com as diretrizes atuais⁵⁸.

Tabela 3. Características do Diabetes Melito da população. Terapêutica e perfil laboratorial no momento da inclusão

Variáveis n (%)	Grupo 1 (n= 65)	Grupo 2 (n= 68)	Total (n= 133)	p
Hipoglicemiante oral	58 (89,2)	63 (92,7)	121 (91,0)	0,492
Insulina	7 (10,8)	5 (7,3)	12 (9,0)	0,589
Hipoglicemiante + Insulina	16 (24,6)	15 (22,0)	31 (23,3)	0,461
2 ou mais hipoglicemiantes	14 (21,5)	16 (23,5)	30 (22,6)	0,589
Glicemia de jejum, m (DP)	168,6 (61,5)	179,5 (87,7)	174,5 (76,6)	0,734
Hemoglobina Glicada, m (DP)	8,8 (3,54)	8,07 (1,31)	8,36 (2,03)	1,000

n= número; m= média; DP= desvio padrão

4.2 Terapêutica farmacológica adjunta

Quanto às medicações prescritas pré-internação, todos os pacientes receberam AAS, clopidogrel e o medicamento do estudo por pelo menos 24 horas prévias ao procedimento índice, e estavam em uso concomitante de nitrato (33,1%), betabloqueador (77,4%), inibidor da enzima conversora de angiotensina ou bloqueador do receptor de angiotensina (83,5%), antagonistas dos canais de cálcio (22,6%), diuréticos (33,1%) e estatina (82%).

4.3 Características angiográficas

A tabela 4 evidencia as características angiográficas dos 133 pacientes, com comprometimento de 167 vasos. Como esperado em pacientes diabéticos, dois terços da população apresentava doença multiarterial (71%). A artéria mais abordada foi a Descendente Anterior (38,9%), seguida da Coronária Direita (27,6%) e Circunflexa (21,6%). Os ramos secundários incluídos como, ventricular posterior direito, descendente posterior direito, ramos diagonais e marginais representaram 16,5% da amostra, com 9 (6,8%) lesões de bifurcação. Das 190 lesões abordadas, 51 (51,0%) no grupo 1 e 39 (43,0%) no grupo 2 eram do tipo A/B1 da ACC/AHA. Todas estas características foram similares entre os grupos, exceto no comprometimento ventricular onde houve maior proporção de disfunção leve no grupo 2 : 16 (46,6%) *versus* 31 (45,6%), $p=0,041$.

Tabela 4. Características angiográficas dos 133 pacientes randomizados

Variáveis	Grupo 1 (n = 65)	Grupo 2 (n = 68)	Total (n = 133)	p
Extensão da DAC, n (%)				
Uniarterial	16 (24,6)	23 (33,8)	39 (29,0)	0,442
Biarterial	29 (44,6)	29 (42,6)	58 (44,0)	
Triarterial	20 (30,8)	16 (23,5)	36 (27,0)	
Função ventricular, n (%)				0,041
Normal	38 (58,5)	29 (42,6)	67 (50,4)	
Disfunção leve	16 (24,6)	31 (45,6)	47 (35,3)	
Disfunção moderada	11 (16,9)	8 (11,8)	19 (14,3)	
Vaso-alvo, n (%)	(n = 86)	(n = 81)	(n = 167)	0,069
Descendente anterior	37 (43,0)	28 (34,6)	65 (38,9)	
Circunflexa	15 (17,4)	21 (25,9)	36 (21,6)	
Coronária Direita	21 (24,4)	25 (30,9)	46 (27,6)	
Ramos secundários	13 (15,2)	7 (8,6)	20 (11,9)	
Tipo de lesão*	(n= 99)	(n= 91)	(n=190)	0,490
A/B1, n(%)	51 (51,0)	39 (43,0)	90 (47,0)	
B2/C, n(%)	48 (49,0)	52 (57,0)	100 (53,0)	

n= número; * Segundo a classificação do ACC/AHA: ACC= American College of Cardiology; AHA=American Heart Association;

4.4 Características técnicas do procedimento

A via de acesso do procedimento foi a transradial em 54,9% das intervenções e em 45,1 % transfemoral, sem diferença entre os grupos: $p=0,814$. A taxa de *crossover* para via femoral foi de 3,0%. Todos os pacientes da via radial utilizaram pulseira hemostática TR band® Terumo™ sem complicações de sangramento. Aqueles com via de acesso femoral foram submetidos a curativo compressivo inguinal manual. Destes, 2 (1,5%)

apresentaram hematomas com sangramento importante e necessidade de transfusão.

Foram tratadas 190 lesões-alvo, em 166 vasos-alvo, com implante de 195 stents com liberação de zotarolimus, com média de 1,36 stents por vaso-alvo: 1,4 (0,58) no grupo 1 *versus* 1,32 (0,49) no grupo 2, $p = 0,391$.

Em 37,4 % dos procedimentos necessitou-se de pré-dilatação com balão. O diâmetro médios dos stents utilizados foi significativamente menor para o grupo 1: 2,78 mm *versus* 2,96 mm, $p = <0,001$ porém sem diferença em extensão: 19,98 mm grupo 1 *versus* 21,03 mm grupo 2, $p = 0,219$. O diâmetro mais utilizado foi o de 3,0 mm (32%) e o comprimento de 24 mm (29%). A Tabela 5 expõe as características dos procedimentos.

Tabela 5. Características técnicas dos procedimentos

Variáveis	Grupo 1 (n = 65)	Grupo 2 (n = 68)	Total (n = 133)	p
Via de Acesso, n (%)				0,814 P
Radial	35 (53,8)	38 (55,9)	73 (54,9)	
Femoral	30 (46,2)	30 (44,1)	60 (45,1)	
Pré dilatação com balão, n (%)	34 (34,7)	37 (40,2)	71 (37,4)	0,795
Vaso-alvo, n	86	81	167	0,731
Lesões, n	99	91	190	0,790
Stents, n	97	98	195	0,977
Número de stent por vaso-alvo (m,DP)	1,4 (0,58)	1,32 (0,49)	1,36 (0,54)	0,391
Diâmetro dos Stents, mm, m(DP)	2,78 (0,37)	2,96 (0,39)	2,876 (0,40)	<0,001
Comprimento dos stents, mm, m(DP)	19,98 (5,66)	21,03 (6,21)	20,4 (5,96)	0,219

n= número; mm= milímetros; m= média; DP= desvio padrão.

4.5 Evolução Hospitalar

O sucesso do procedimento foi de 95,5%. Apenas um paciente (0,75%) necessitou de inibidor da glicoproteína IIb/IIIa durante o procedimento devido a oclusão arterial distal, com fluxo final TIMI 3^{59,60}. Dois pacientes apresentaram dissecção arterial, sendo necessário implante de outro stent em *overlapping* com boa resolução. Seis pacientes (4,5%) evoluíram com elevação dos marcadores de necrose caracterizando infarto peri-procedimento, porém sem diferença entre os grupos. Não houve óbito, infarto não fatal ou necessidade de nova revascularização da lesão-alvo intra-hospitalar. Apenas 1 paciente (1,5%) com revascularização cirúrgica recente desenvolveu insuficiência cardíaca durante a internação, sendo necessárias drogas vasoativas em unidade coronariana. Em relação aos eventos adversos não cardíacos, 4 (3,0%) pacientes desenvolveram nefropatia induzida pelo contraste com boa evolução posterior, 1 (0,8%) evoluiu com acidente vascular encefálico isquêmico com comprometimento cerebelar e 2 (1,5%) apresentaram sangramento no local da punção com necessidade de transfusão, todos do grupo 2, porém sem diferença estatística em relação ao grupo 1. Três (2,3%) pacientes desenvolveram pseudoaneurisma femoral com resolução com compressão por ultrassom. A média do tempo de permanência hospitalar foi de 1,68 dias (DP 3,56 dias) e encontra-se elevada devido à paciente randomizada após revascularização cirúrgica com permanência hospitalar de 41 dias, porém com mediana e intervalo Interquartilico de 1 dia apenas, conforme demonstrado na Tabela 6.

Tabela 6. Evolução hospitalar

Variáveis n (%)	Grupo 1 (n = 65)	Grupo 2 (n = 68)	Total (n = 133)	p
Sucesso do procedimento	63 (96,9)	64 (94,1)	127 (95,5)	0,681 F
Infarto sem elevação de ST	2 (3,1)	4 (5,9)	6 (4,5)	0,681 F
Óbito/IAM não fatal	0	0	0	-
Nova revascularização	0	0	0	-
Eventos não cardíacos				
NIC	2 (3,1)	2 (2,9)	4 (3,0)	1
AVEI	0	1 (1,5)	1 (0,8)	1
Sangramento/Transfusão	0	2 (2,9)	2 (1,5)	0,496 F
Pseudoaneurisma femoral	1 (1,5)	2 (2,9)	3 (2,3)	1
Insuficiência Cardíaca	1 (1,5)	0	1 (0,8)	0,489 F
Dias de Internação, m (DP)	1,44 (1,01)	1,92 (4,99)	1,68 (3,56)	0,600
Min -- Max	1--41	1--6	1--41	
Mediana (IIQ)	1,0 (1,0;1,0)	1,0 (1,0;1,0)	1,0 (1,0;1,0)	

n= número; P= pacientes; NIC = Nefropatia Induzida pelo Contraste; AVEI = Acidente Vascular Encefálico Isquêmico; F= teste de Fisher; P = teste de Pearson; m= média; (DP)= desvio padrão; Min=mínimo; Max= máximo; IIQ= Intervalo Interquartilico : Per 25; Per 75;

4.6 Evolução clínica tardia

O seguimento clínico foi realizado de acordo com o protocolo, com consultas ambulatoriais aos 30 dias, 6 meses e 1 ano. Todos os 133 pacientes (100%) retornaram ao controle de 30 dias e 6 meses, 131 pacientes (98,5%) foram avaliados aos 9 meses para a realização da angiografia de controle e até o momento 74 pacientes (56%) encontram-se com término do acompanhamento após 12 meses. A sintomatologia e

presença de eventos adversos neste seguimento tardio estão descritos na Tabela 7.

Aos 30 dias não houve diferenças entre os grupos nas variáveis quadro clínico de apresentação, insuficiência cardíaca ou sangramentos, sendo que 92,3% mantinham-se assintomáticos. Houve, porém, diferença significativa no evento taquicardia (27,7% grupo 1 *versus* 4,4% grupo 2, $p<0.001$) que se expressava como queixas de palpitações e presença na avaliação clínica com frequências cardíacas médias > 95 bpm, em uso de betabloqueador, na ausência de outras causas. Observou-se também uma maior proporção de cefaléias com o grupo 1 (6,3% *versus* 3,0%, $p=0,05$). Aos 6 meses manteve-se as semelhanças entre os grupos, exceto no item taquicardia que foi novamente significativo para o grupo 1 (13,8% *versus* 2,9%, $p=0,022$).

Durante o acompanhamento, 10 pacientes (7,5%) apresentaram como complicações de sangramento epistaxes, incluídas no critério tipo 1 de BARC⁵⁵ (não necessitando de atendimento médico ou internação hospitalar), 4 (3,0%) desenvolveram metrorragia, hematúria e/ou sangramento anal, tipo 2 de BARC⁵⁵ (necessitando de avaliação e aumento do nível de cuidados) e incluíram-se no tipo 3 A de BARC⁵⁵, 2 pacientes (1,5%) que apresentaram hemorragia digestiva alta, com necessidade de internação e transfusão sanguínea de ambos os grupos. Todos os pacientes avaliados até 1 ano não apresentaram eventos significativos.

Em sequência, a Tabela 8 mostra a evolução temporal do perfil laboratorial dos 133 pacientes envolvidos no estudo. Não houve variações

entre os grupos nos diversos períodos de acompanhamento, exceto nos níveis de creatinina que foram mais elevados ao 6º mês no grupo 1, como demonstrado na mediana e intervalo Interquartilico percentil 25 e 75: 1 (0,8; 1,1) *versus* 0,9 (0,7; 1), $p= 0,034$). Os parâmetros glicêmicos mantiveram-se elevados apesar da intervenção farmacológica em ambos os grupos.

Tabela 7. Evolução durante o acompanhamento clínico. Quadro clínico e eventos adversos. Dados aos 30 dias, 6 e 12 meses

Variáveis	30 dias			p	6 meses			p	1 ano			p
	Grupo 1	Grupo 2	Total		Grupo 1	Grupo 2	Total		Grupo 1	Grupo 2	Total	
	(n = 65)	(n = 68)	(n = 133)		(n = 65)	(n = 68)	(n = 133)		(n = 36)	(n = 38)	(n = 74)	
Quadro Clínico, n (%)				0,741 F				0,216 F				1,000 F
Assintomático	60 (92,3)	64 (94,1)	124 (93,2)		56 (86,2)	59 (86,8)	115 (86,5)		35 (97,2)	35 (92,1)	70 (94,6)	
Angina Estável	5 (7,7)	4 (5,9)	9 (6,8)		6 (9,2)	9 (13,2)	15 (11,2)		1 (2,8)	2 (5,3)	3 (4,1)	
Angina Instável	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		3 (4,6)	0 (0,0)	3 (2,3)		0 (0,0)	1 (2,6)	1 (1,4)	
Taquicardia, n (%)	18 (27,7)	3 (4,4)	21 (15,8)	<0,001 P	9 (13,8)	2 (2,9)	11 (8,3)	0,022 P	1 (2,8)	0 (0,0)	1 (1,4)	0,486 F
ICC, n (%)	1 (1,5)	1 (1,5)	2 (1,5)	1,000	0 (0,0)	1 (1,5)	1 (0,8)	1,000 F	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Cefaléia, n (%)	4 (6,2)	0	4 (3,0)	0,054 F	0 (0,0)	1 (1,5)	1 (0,8)	1,000 F	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Alergia, n (%)	1 (1,5)	1 (1,5)	2 (1,5)	1,000	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Sangramento*, n (%)												
Tipo 1	1 (1,5)	2 (2,9)	3 (2,3)	1,000	3 (4,6)	1 (1,5)	4 (3,0)	0,358 F	1 (2,8)	2 (5,3)	3 (4,1)	1,000 F
Tipo 2	1 (1,5)	2 (2,9)	2 (1,5)	1,000	1 (1,5)	1 (1,5)	2 (1,5)	1,000 F	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Tipo 3 A	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	1 (1,5)	1 (1,5)	2 (1,5)	1,000 F	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-

n= número; P= pacientes; F= teste de Fisher; P = teste de Pearson; ICC = Insuficiência Cardíaca; *Sangramento segundo o critério BARC (Bleeding Academic Research). Incluídos: Tipo 1 : epistaxes. Tipo 2: metrorragia , hematúria e sangramento anal. Tipo 3 A (associado a queda de 3-5 g/dL ou necessite de transfusão sanguínea): Hemorragia digestiva alta.

Tabela 8. Evolução temporal do perfil laboratorial dos 133 pacientes envolvidos no estudo

Exame laboratorial	Grupo 1		Grupo 2		Valor de p
	média (DP)	Med (IIQ)	média (DP)	Med (IIQ)	
Glic jejum pré,	168,65 (61,51)	149 (128,5; 204)	179,58 (87,76)	141 (117,75; 235,75)	0,734
30dias,	166,52 (61,82)	152 (114; 214)	172,23 (87,73)	152 (112,25; 206,75)	0,858
6 meses,	165,2 (76,86)	139,5 (108,25; 216)	173,91 (88,33)	146,5 (112; 208,75)	0,718
1 ano,	183,55 (100,56)	155 (111,5; 234)	166 (65,61)	147 (112; 229)	0,740
Hb Glic pré,	8,8 (3,54)	8,8 (6,3; .)	8,07 (1,31)	8,5 (6,6; .)	1,000
30dias,	8,24 (1,61)	8,2 (7; 9,4)	8,37 (1,93)	8,25 (6,8; 9,88)	0,977
6 meses,	8,32 (2,01)	8 (7; 9,4)	8,48 (2,23)	7,9 (6,55; 10,1)	0,977
1 ano,	8,74 (2,05)	7,7 (7,2; 10,13)	8,78 (2,29)	8,2 (6,7; 10,7)	0,742
Creat pré,	0,87 (0,2)	0,9 (0,7; 1)	0,87 (0,21)	0,9 (0,7; 1)	0,960
30dias,	0,9 (0,22)	0,9 (0,8; 1)	0,9 (0,24)	0,88 (0,7; 1)	0,721
6 meses,	0,98 (0,25)	1 (0,8; 1,1)	0,89 (0,21)	0,9 (0,7; 1)	0,034
1 ano,	0,93 (0,22)	0,9 (0,8; 1,01)	0,94 (0,24)	0,9 (0,8; 1,1)	0,981

continua

Tabela 8. Evolução temporal do perfil laboratorial dos 133 pacientes envolvidos no estudo. (continuação)

Exame laboratorial	Grupo 1		Grupo 2		Valor de p
	média (DP)	Med (IIQ)	média (DP)	Med (IIQ)	
Clear pré,	95,3 (28,35)	93 (77,5; 111,85)	91,07 (29,43)	88,35 (67,25; 105,75)	0,338
30dias,	93,3 (25,8)	89,9 (79,2; 108,1)	92,53 (29,25)	87,8 (73,2; 108,15)	0,647
6 meses,	86,78 (25,49)	82 (68,45; 104,33)	94,45 (31,02)	88,95 (74,13; 107,93)	0,210
1 ano,	89,83 (24,4)	87,6 (72,85; 103,3)	90,83 (29,03)	84,2 (73,1; 110,2)	0,890
TGO 30dias,	23,28 (8,84)	22 (17,25; 27)	22,86 (6,43)	22 (18; 26)	0,632
6 meses,	23,33 (11,18)	21 (17; 29)	24,35 (8,17)	23 (20; 27)	0,087
1 ano,	23,03 (5,68)	22 (18; 26)	25,49 (7,18)	23 (20; 30)	0,252
TGP 30dias,	29,61 (11,99)	28 (22; 34)	30,22 (9,87)	30 (23; 38)	0,440
6 meses,	30,75 (15,7)	29 (22; 36)	31,91 (13,7)	30 (24,5; 37)	0,393
1 ano,	30,77 (10,03)	31 (23; 35)	35,46 (14,33)	33 (27; 43)	0,215
CPK 30dias,	103,14 (59,33)	87 (58; 139)	98,05 (63,38)	85,5 (49,25; 122)	0,461
6 meses,	132,71 (168,58)	83 (64; 138)	106,98 (82,23)	82 (56,5; 130,5)	0,361
1 ano,	113,93 (77,15)	99,5 (54,75; 131,5)	99,49 (55,53)	75 (61; 122)	0,722

Glic= Glicemia; DP= Desvio padrão; Med = Mediana; IIQ= Intervalo Interquartilico:Per 25; Per 75; Hb Glic= Hemoglobina Glicada; Creat = Creatinina; Clear = Clearence de Creatinina; TGO = transaminase glutâmica oxalacética; TGP = transaminase glutâmica pirúvica; CPK = creatinofosfoquinase.

Em relação à terapêutica farmacológica adjunta todos os pacientes fizeram uso das medicações prescritas anteriormente. Dez (7,5%) pacientes, 5 de cada grupo, narraram desvio de protocolo por uso irregular da medicação do estudo por curtos períodos (7 a 10 dias) devido à quadros de epistaxe (2 pacientes), tontura (3) e quadro viral (2). Dois (2) pacientes a utilizaram de maneira irregular após o procedimento, administrando apenas 50 mg/dia, com correção posterior. Um (1) paciente suspendeu a medicação aos 8 meses devido a diagnóstico de carcinoma de reto e outro devido a quadros de taquicardia e síncope (ambos do grupo 1). O clopidogrel foi suspenso inadvertidamente em 5 pacientes (7 a 15 dias) com retorno posterior da medicação, após nova dose de ataque, sem intercorrências.

4.7 Eventos cardíacos adversos graves

A Tabela 9 demonstra os eventos cardíacos adversos graves entre os grupos que foram similares. O tempo de seguimento foi em média e mediana semelhantes: 10 e 12 meses respectivamente. A nova revascularização da lesão-alvo foi necessária em 12 pacientes (9,2% *versus* 8,8%, $p=0,694$): 4 pacientes foram submetidos à revascularização cirúrgica e 8 pacientes à nova ICP. Houve 2 óbitos no período (1,5%), ambos no grupo 1, aos 7 e 6 meses de acompanhamento, sendo 1 não cardíaco em que a paciente apresentou complicações pulmonares em internação para avaliação de hemorragia digestiva alta por varizes esofágicas e

esplenomegalia e o outro, um óbito cardíaco devido à IAM fatal e provável trombose do stent, referido por familiar como quadro súbito, em residência. As taxas de eventos cardíacos adversos graves e de trombose de stent foram similares entre os grupos: 13,8% *versus* 8,8%, $p= 0,811$ e 1,5% *versus* 0,75%, $p= 0,237$ respectivamente. Dezesesseis (12,0%) pacientes apresentaram evolução da doença aterosclerótica (9 do grupo 1 e 7 do grupo 2), sendo necessária terapêutica invasiva em 12 (9%), sendo 6 pacientes de cada grupo, sem diferença estatística.

Tabela 9. Acompanhamento Clínico: Eventos Cardíacos Adversos Graves

Variáveis	Grupo 1 (n = 65)	Grupo 2 (n = 68)	Total (n = 133)	p
Tempo de seguimento (meses)				
Média (DP)	10,23 (2,17)	10,61 (1,72)	10,42 (1,96)	
Mediana (IIQ)	12 (8,42;12)	12 (9,4;12)	12 (8,7;12)	
Nova ICP, n (%)	4 (6,1)	4 (5,9)	8 (6,0)	0,714
Revascularização Cirúrgica, n (%)	2 (3,1)	2 (2,9)	4 (3,0)	1
Infarto agudo do miocárdio, n (%)	1 (1,5)	0	0	0,489
Óbito, n (%)	2 (3,1)	0	2 (1,5)	0,237
Cardíaco	1 (1,5)	0	1 (0,75)	
Não cardíaco	1 (1,5)	0	1 (0,75)	
TS (provável)	1 (1,5)	0	1 (0,75)	0,237
RLA, n (%)	6 (9,2)	6 (8,8)	12 (9,0)	0,694
RVA, n (%)	7 (10,8)	7 (10,3)	14 (10,5)	0,706
ECAG, n (%)	9 (13,8)	6 (8,8)	15 (11,3)	0,811
Progressão de Doença, n (%)	9 (13,8)	7 (10,3)	16 (12,0)	0,600
Tratamento Clínico, n (%)	3 (4,6)	1 (1,5)	4 (3,0)	
Nova ICP, n (%)	5 (7,7)	6 (8,8)	11 (8,3)	
Revascularização Cirúrgica, n (%)	1 (1,5)	0	1 (0,75)	

n= número; P= pacientes; IIQ= Intervalo Interquartilico:Per 25; Per 75; ICP = Intervenção Coronária Percutânea; TS = Trombose do Stent (de acordo com a classificação do ARC: Academic Research Consortium); RLA = Revascularização da lesão alvo; RVA = Revascularização do vaso alvo.

ECAG= Eventos Cardíacos Adversos Graves.

A figura 7 exibe as curvas de sobrevivência livre de eventos graves (óbito, infarto do miocárdio não fatal ou nova revascularização da lesão-alvo), que ao final do acompanhamento de 12 meses, não mostrou diferença entre os pacientes dos grupos 1 e 2 . As curvas se aproximam a partir do 8º mês. (p=0,390). A queda na curva após os 12 meses se deve a um (1)

paciente que necessitou de intervenção percutânea, mas só a realizou após este período.

Figura 7. Curvas de sobrevivência livre de óbito, infarto ou revascularização da lesão alvo referentes aos pacientes dos grupos 1 e 2

4.8 Análise da angiografia coronária quantitativa

Os dados angiográficos na avaliação aos 9 meses de evolução foram obtidos em 130 dos 133 pacientes incluídos no estudo (97,8%), sendo 62 do grupo 1 e 68 do grupo 2. O boxplot da figura 8 demonstra o tempo em meses até o reestudo angiográfico:

Figura 8. Boxplot demonstrando o período médio de reestudo angiográfico: 8,94 meses, com desvio padrão de 1,07 meses. Mediana e intervalo interquartil percentil 25 e 75 respectivamente: 9,17 (8,59; 9,37) meses

Foram analisadas 178 lesões. Os resultados da angiografia coronária quantitativa estão expostos na Tabela 10.

As variáveis que apresentaram diferenças significativas entre os grupos mostraram menores valores no grupo 1, como os diâmetros de referencia do vaso no pré procedimento, pós imediato e seguimento: 2,48 *versus* 2,69, $p=0,003$; 2,75 *versus* 2,94, $p=0,002$; 2,46 *versus* 2,59, $p=0,017$, respectivamente. Após o procedimento também apresentaram diferenças o diâmetro mínimo do lúmen intra-stent: 2,67 *versus* 2,82, $p=0,006$, o diâmetro mínimo do lúmen no segmento: 2,55 *versus* 2,69, $p=0,013$ e nos bordos proximal e distal: 2,70 *versus* 2,85, $p=0,009$ e 2,64 *versus* 2,78, $p=0,010$ todos menores no grupo 1. No reestudo angiográfico, além da diferença do diâmetro de referencia do vaso já citado, apresentou significância a perda tardia do lúmen do bordo proximal: 0,41 *versus* 0,50 $p=0,047$. A perda tardia intra-stent: 0,60 *versus* 0,64, $p=0,300$, no segmento: 0,57 *versus* 0,58, $p=0,387$ e a reestenose binária intrastent: 9,3% (9,8% *versus* 6,8%, $p=0,988$) e no segmento: 10,5% (9,8% *versus* 9,1%, $p=0,714$) foram semelhantes entre os grupos.

Tabela 10. Dados da angiografia quantitativa pré, pós procedimento e aos 9 meses de evolução. Análise de 178 lesões

Variáveis, mm, m (DP) Pré e Pós procedimento	Grupo 1 n= 62	Grupo 2 n= 68	Total n= 130	p
Pré-Procedimento				
Extensão da lesão	15,16 (6,58)	17,01 (7,72)	16,04 (7,18)	0,069
DRV	2,48 (0,46)	2,69 (0,48)	2,58 (0,48)	0,003
DML,	0,75 (0,31)	0,75 (0,32)	0,75 (0,31)	0,599
% Estenose, (DP)	79,6 (11,6)	72,5 (10,1)	71,0 (11,0)	0,194
Pós-Procedimento				
DRV	2,75 (0,43)	2,94 (0,42)	2,84 (0,44)	0,002
Intra-stent:				
DML	2,67 (0,45)	2,82 (0,43)	2,74 (0,45)	0,006
% Estenose,(DP)	3,2 (3,3)	4,0 (4,9)	3,6 (4,2)	0,079
Ganho imediato	1,91 (0,42)	2,07 (0,40)	1,99 (0,42)	0,009
Intra-segmento:				
DML	2,55 (0,47)	2,69 (0,48)	2,61 (0,48)	0,013
% Estenose, (DP)	7,6 (6,6)	8,7 (9,3)	8,1 (8,0)	0,571
Ganho imediato	1,79 (0,42)	1,94 (0,44)	1,86 (0,44)	0,011
Bordo proximal:				
DML	2,70 (0,41)	2,85 (0,41)	2,77 (0,41)	0,009
% Estenose, (DP)	6,7 (5,1)	6,6 (5,8)	6,7 (5,4)	0,630
Bordo distal:				
DML	2,64 (0,44)	2,78 (0,43)	2,81 (0,42)	0,010
% Estenose	3,4 (6,7)	4,1 (9,0)	3,8 (7,9)	0,673

continua

Tabela 10. Dados da angiografia quantitativa pré, pós procedimento e aos 9 meses de evolução. Análise de 178 lesões. (continuação)

Variáveis, mm, m (DP)	Grupo 1	Grupo 2	Total	P
Seguimento tardio	n= 62 P	n= 68 P	n= 130 P	
DRV	2,46 (0,41)	2,59 (0,41)	2,53 (0,41)	0,017
Intra-stent				
DML	2,07 (0,59)	2,18 (0,54)	2,13 (0,57)	0,188
% Estenose, (DP)	16,1 (17,6)	16,1 (15,2)	16,1 (16,4)	0,472
Perda tardia do lúmen	0,60 (0,46)	0,64 (0,48)	0,62 (0,47)	0,300
Reestenose binária, %	9,8	6,8	9,3	0,988
Intra-segmento				
DML	1,99 (0,61)	2,11 (0,53)	2,05 (0,57)	0,283
% Estenose, (DP)	19,7 (18,8)	19,0 (14,7)	19,4 (16,9)	0,279
Perda tardia do lúmen	0,57 (0,48)	0,58 (0,49)	0,58 (0,49)	0,387
Reestenose binária, %	9,8	9,1	10,5	0,815
Bordo proximal				
DML	2,31 (0,45)	2,35 (0,43)	2,33 (0,44)	0,434
% Estenose, (DP)	11,3 (9,2)	12,2 (7,7)	11,8 (8,4)	0,188
Perda tardia do lúmen	0,41 (0,26)	0,50 (0,37)	0,45 (0,32)	0,047
Bordo distal				
DML	2,29 (0,42)	2,37 (0,37)	2,33 (0,40)	0,324
% Estenose, (DP)	6,8 (9,8)	7,6 (7,2)	7,2 (8,6)	0,068
Perda tardia do lúmen	0,38 (0,24)	0,41 (0,30)	0,40 (0,27)	0,170

4.9 Análise do ultrassom intracoronário

Dos 130 pacientes submetidos ao reestudo angiográfico conseguiram-se os dados ultrassonográficos em 123 (94,6%) totalizando

92,5% da amostra, com análise de 157 vasos. Em todos os 7 casos não realizados, não houve progressão do cateter de USIC. As Figuras 9 e 10 ilustram imagens do estudo angiográfico e ultrassonográfico de pacientes que apresentaram reestenose angiográfica nos 2 grupos.

Figura 9. Angiografia coronária revelando reestenose intra-segmento de artéria coronária direita em reestudo 4 meses após o procedimento índice. A mensuração do USIC descreve os dados de volume no painel superior direito. Paciente do Grupo 1 submetido à nova ICP com sucesso

Tabela 11. Resultados da avaliação ultrassonográfica dos 157 vasos analisados

Variáveis, m(DP)	Grupo 1 (n = 75)	Grupo 2 (n = 82)	Total (n = 157)	p
Volume do Vaso, mm ³	316,5 (162,6)	418,2 (244,9)	369,6 (215,2)	0,003
Volume do lumem, mm ³	98,8 (53,5)	131,9 (81,5)	116,1 (71,3)	0,003
Volume do stent, mm ³	147,8 (77,8)	203,0 (123,7)	176,6 (107,6)	<0,001
Volume da placa, mm ³	217,6 (116,6)	285,5 (168,3)	253,0 (149,4)	0,004
Volume intimal, mm ³	49,0 (28,8)	70,8 (44,8)	60,4 (39,4)	<0,001
Volume de obstrução (%)	33,2 (8,29)	35,1 (8,45)	34,2 (8,4)	0,069

m= média, DP= Desvio Padrão; n= número; mm³= milímetros cúbicos.

Todos os volumes foram significativamente menores nas lesões do grupo 1. O volume de obstrução, objetivo primário deste estudo, também foi menor neste grupo, porém, sem significância estatística: 33,2% para o grupo 1 *versus* 35,1% para o grupo 2, p=0,069. A Figura 11 ilustra esses percentuais do volume de obstrução.

Figura 11. Diferença do volume de obstrução intra-stent entre os grupos, analisado por meio do USIC

4.10 Procedimentos após o término do período de acompanhamento

Como citado anteriormente, 74 pacientes completaram o estudo após 12 meses de acompanhamento e foram encaminhados para acompanhamento de rotina na Seção de Angioplastia Coronária da Instituição. Os demais pacientes serão acompanhados até o término dos 12 meses de acordo com o protocolo.

5. Discussão

5.1 Considerações preliminares

Diante destes resultados, em estudo prospectivo, randomizado e duplo cego, associados à excelente implementação do protocolo da medicação e sua aderência, consideramos que a administração do cilostazol associado à dupla terapia antiplaquetária em pacientes portadores de diabetes melito submetidos à implante de stent com liberação de zotarolimus, não foi capaz de reduzir significativamente a hiperplasia intimal intra-stent, já que o percentual do volume de obstrução na análise ultrassonográfica 9 meses após o procedimento índice, não apresentou diferença significativa entre os grupos.

5.2 Considerações relacionadas ao protocolo

5.2.1 Escolha do grupo populacional

A escolha de pacientes diabéticos deveu-se ao fato de o diabetes melito manter-se ainda como forte preditor de reestenose após implante de stents liberadores ou não de medicamentos.^{10,61-65} A mais difusa e acelerada forma de aterosclerose acompanhada de maiores cargas de placa podem contribuir para o aumento do risco deste processo, além do substrato final de

maior perda tardia do lumen⁶⁶ e a exacerbada hiperplasia intimal intrastent encontrada neste subgrupo de pacientes.^{67,68} O objetivo do estudo foi avaliar o potencial de um fármaco em reduzir esta reestenose.

5.2.2. Escolha do fármaco

Como citado anteriormente, o cilostazol é um inibidor potente e seletivo da fosfodiesterase tipo III (PDE), com supressão da degradação do AMP cíclico, e consequente aumento de concentração deste nas plaquetas. O acúmulo de AMPc inicia uma cascata de eventos, induzindo apoptose em células de músculo liso vascular, proporcionando um efeito antiproliferativo. A regulação do fator de crescimento de hepatócito (HGF) estimula a rápida regeneração de células endoteliais inibindo a formação neointimal através do bloqueio do crescimento anormal de células musculares lisas vasculares e melhora da função endotelial^{51,52,69}.

Paralelamente, o cilostazol inibe a expressão da P-selectina, proteína de adesão plaquetária induzida pelo stent e a expressão do Mac-1, integrina que promove a adesão e transmigração de leucócitos, que associados aos macrófagos liberam citocinas e fatores de crescimento com consequente ativação de células musculares lisas da camada média e miofibroblastos presentes na adventícia do vaso e responsáveis pela nova neointima⁷⁰.

Essas ações associadas levariam à inibição da hiperplasia intimal responsável pela reestenose após o implante de stents.

Diversos estudos demonstraram a eficácia do cilostazol na inibição desta hiperplasia intimal: Douglas e cols²⁷ em 2005 no CREST Trial, estudo randomizado, duplo cego controlado por placebo, após implante de stents não farmacológicos, encontrou uma redução de risco relativo de 36% na reestenose binária: 22,0% nos pacientes no grupo do cilostazol e 34,5% no grupo do placebo ($p = 0,002$) e que foi também significativamente menor nos diabéticos tratados com cilostazol (17,7% versus 37,7%, $p = 0,01$). O diâmetro luminal mínimo aos 6 meses para os pacientes tratados com cilostazol foi de 1,77 mm para o segmento de análise (bordas do stent mais 5 mm) em comparação com 1,62 milímetros no grupo placebo ($p = 0,01$). Não houve diferença em sangramento, re-hospitalização, revascularização do vaso-alvo, infarto do miocárdio ou morte. Em stents farmacológicos, Lee e cols³⁸ em 2008 no THE DECLARE-DIABETES Trial, associando o cilostazol ao AAS e ao clopidogrel e comparando-o com o grupo de dupla terapia antiplaquetária, em pacientes diabéticos submetidos à implante de stent com liberação de sirolimus ou paclitaxel, demonstrou em análise angiográfica quantitativa uma redução significativa na perda tardia intra stent (0.25 ± 0.53 mm vs 0.38 ± 0.54 mm, $p = 0.025$) e no segmento (0.42 ± 0.50 mm vs. 0.53 ± 0.49 mm, $p = 0.031$) para o grupo com cilostazol assim como redução da reestenose: 8,0% vs 15,6%, $p = 0,033$. Na análise multivariada o uso do cilostazol foi forte preditor de redução de reestenose e ou nova

revascularização da lesão alvo, achados confirmados em metanálises posteriores.^{31-36, 71-73}

5.2.3 Escolha do modelo do stent

Estudos randomizados em diabéticos mostraram uma significativa vantagem do implante de stents farmacológicos quando comparados aos não farmacológicos^{18-22,74,75} e são atualmente os stents indicados para este grupo de pacientes². Apesar da maior hiperplasia intimal e perda tardia do stent com liberação de zotarolimus, ele tem sido associado com resultados clínicos similares quando comparado aos stents farmacológicos de 1ª geração: paclitaxel^{65,76,77} e sirolimus⁶⁸ ou ambos^{77,78}. Jang e cols⁷⁷ 2013 utilizando os dados do ZEST Trial estudo randomizado que comparou stents com liberação de zotarolimus com stents com liberação de paclitaxel ou sirolimus observaram que no sub grupo de diabéticos em acompanhamento de 2 anos o zotarolimus mostrou taxas de eventos cardíacos adversos graves similares ao paclitaxel (13,8% vs 15,3%, p= 0,58), porém taxas maiores que as do sirolimus (13,8% vs 7,7%, p=0,05). Kandzari e cols⁷⁸ em 2013 comparou uma população de 3.616 pacientes submetidos à implante de stents com liberação de zotarolimus (n = 2132) a stents com liberação de paclitaxel e sirolimus (n = 888) e stents não farmacológicos (n = 596) e verificou que as taxas de óbito cardíaco e infarto do miocárdio e de eventos cardíacos adversos graves compostos foram significativamente menores

com zotarolimus após 5 anos: 5,8% zotarolimus vs 8,8% stents de 1ª geração, $p = 0,003$; 5,8% zotarolimus vs 8,4% stents não farmacológicos, $p = 0,02$ e 16,1% vs 20,6% stents de 1ª geração, $p = 0,009$; 16,1% zotarolimus vs 24,6% stents não farmacológicos, $p < 0,001$ respectivamente. Os stents com liberação de zotarolimus apresentaram uma taxa de revascularização da lesão alvo (RVA) significativamente menor em comparação com stents não farmacológicos (7,4% vs 16,3%, $p < 0,001$), e semelhante aos stents de 1ª geração (7,4% vs 8,1%, $p = 0,63$). Meredith e cols⁷⁹ no seguimento de 2 anos após o registro E-Five, com mais de 2.000 pacientes do chamado “mundo real” com 11,4% de infarto do miocárdio prévio e 30,1% de diabéticos, mostrou uma taxa de 8,5% de eventos cardíacos graves, 5,1% de RLA e taxas muito baixas de trombose definitiva/ provável: 0,7%.

Diante desses resultados, optamos pela utilização neste estudo do stent de 2ª geração, com liberação de zotarolimus

5.2.4 Terapêutica antiplaquetária adjunta

O protocolo da terapia antiplaquetária seguiu as recomendações das Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia – Intervenção Coronária Percutânea²:

Ácido acetilsalicílico: dose de ataque: 300 a 500 mg/VO 2 horas previamente ao início da intervenção coronária percutânea (de preferência nas 24 horas prévias) (recomendação e nível de evidência: I C);

manutenção: 100 a 200 mg/VO/dia indefinidamente após a intervenção coronária percutânea (recomendação e nível de evidencia: I B).

Clopidogrel: dose de ataque: 300 mg/VO/dia com até 6 horas de antecedência da intervenção coronária percutânea (recomendação e nível de evidencia: I A); manutenção: 75 mg/VO/dia) por até 365 dias após implante de stent farmacológico (recomendação e nível de evidencia: I C).

5.2.5 O ultrassom intracoronário como método de avaliação

Optamos como método de avaliação o ultrassom intracoronário devido a sua precisão na análise tomográfica das artérias coronárias e de seu processo reparativo. A utilização de suas variáveis em comparação com as da angiografia quantitativa permite a realização de estudos com menor tamanho de amostra, mas com poder adequado para detectar diferenças entre os grupos.

A variável utilizada neste estudo foi o porcentual do volume de obstrução que corrige os volumes de hiperplasia intimal para as diferentes extensões das próteses utilizadas e, portanto, independe da extensão das mesmas. Ressaltamos que esta análise foi realizada de maneira cega, já que o operador não teve acesso à randomização.

5.2.6 Particularidades do tratamento percutâneo

Pacientes com doença multiarterial foram submetidos a intervenções estagiadas. A inclusão de mais de uma lesão por paciente teve a finalidade de se obter uma revascularização miocárdica completa.

5.3 Considerações relacionadas aos resultados

5.3.1 Influencia das características clínicas e angiográficas de base

A população deste estudo apresentou características clínicas semelhantes as de outros estudos que envolvem populações de diabéticos, com idade média acima de 60 anos, predomínio do sexo masculino, maior prevalência de hipertensão arterial e dislipidemia, angina estável como quadro clínico de apresentação e história prévia de infarto do miocárdio.^{38,68,76} Apesar da alocação aleatória dos casos observamos predomínio significativo de hipertensão arterial no grupo 2.

Em relação ao perfil clínico e laboratorial da doença de base, 90% dos pacientes faziam uso de hipoglicemiante oral e destes, 23% em uso concomitante de insulina. Apenas 10% dos pacientes faziam uso exclusivamente de insulina, taxa um pouco abaixo da observada na literatura.^{48,68}

O controle glicêmico não adequado desta população como

demonstrado nas Tabelas 3 (pag. 43) e 8 (pag. 52) poderia ser um fator preditor para reestenose, como avaliado por Mazeika e cols.,⁸⁰ em análises uni e multivariada de pacientes submetidos à ICP, porém, em nosso estudo esse fator foi encontrado em ambos os grupos, o que possivelmente igualaria seu efeito.

Em relação às características angiográficas e concordante com estudos de populações diabéticas,^{38,48,68,76,77} aproximadamente 70% dos pacientes apresentavam comprometimento multiarterial, com predomínio de lesões complexas tipo B2 e C, a artéria mais abordada foi a Descendente Anterior, e a função ventricular encontrava-se normal. Em função da randomização o grupo 2 apresentou maior predomínio de disfunção ventricular, com significância estatística: 24,6% vs 45,6%, $p=0,041$.

5.3.2 Influencia das variáveis relacionadas ao procedimento

As variáveis relacionadas ao procedimento como via de acesso, pré dilatação, nº de vasos alvo, e comprimento dos stents não apresentaram diferença entre os grupos, assim como o nº de stents por vaso alvo, em média 1,36 (0,54), também encontrado em estudos de características semelhantes: no The DECLARE-DIABETES³⁸ o grupo em uso de cilostazol mostrou 1,30 (0,59) stents por lesão tratada e no DiabeDESIII⁶⁸ 1,30 (0,50) no grupo do zotarolimus. Porém, em nossa casuística, os diâmetros dos stents foram significativamente menores no grupo 1: (2,78 (0,37) mm vs 2,96

(0,39) mm, $p < 0,001$), em razão do menor diâmetro de referencia dos vasos: 2,48 (0,46) mm vs 2,69 (0,48) mm, $p = 0,003$, desfavorecendo o grupo 1.

5.3.3 Aspectos relevantes da evolução clínica inicial e tardia

Como descrito anteriormente, 131 pacientes (98,5%) foram acompanhados clinicamente até os 9 meses, no momento da angiografia de controle e 74 pacientes (56%) já completaram o estudo (12 meses).

Na evolução clínica inicial 6 (4,5%) pacientes apresentaram elevação enzimática relacionada ao procedimento índice, taxas mais baixas que as encontradas nos estudos com cilostazol como o DECLARE-DIABETES³⁸ que apresentou 10% de infarto sem supradesnivelamento de ST neste grupo. Não houve óbito, infarto não fatal ou necessidade de nova revascularização nos primeiros 30 dias. No objetivo secundário de segurança e taxas de sangramento, 2 pacientes (1,5%) apresentaram sangramento no local da punção com necessidade de transfusão, todos do grupo 2. No seguimento clínico, apenas 2 (1,5%) pacientes enquadraram-se no critério BARC⁵⁵ Tipo 3 A (associado a queda de 3-5 g/dL ou necessidade de transfusão sanguínea) com diagnóstico de hemorragia digestiva alta, 1 em cada grupo, demonstrando um excelente perfil de segurança semelhante as outras análises com cilostazol³²⁻³⁸. Em relação aos efeitos adversos com cilostazol, a taquicardia foi o evento mais frequente, com significância estatística: 27,7% grupo 1 vs 4,4% grupo 2, $p < 0,001$, seguido de cefaleia:

6,3% vs 3,0%, $p=0,05$, porém, em estudos semelhantes com o mesmo fármaco os efeitos adversos mais encontrados são dor torácica, cefaléia, reações alérgicas e distúrbio gastrointestinal^{27,38}, sendo inclusive motivo de descontinuidade da medicação, o que não observamos em nosso estudo. Apenas 2 (1,5%) pacientes suspenderam a medicação ao longo do estudo: 1 devido a diagnóstico de carcinoma de reto e outro devido a quadros de taquicardia e síncope (ambos do grupo 1).

As taxas de eventos cardíacos adversos graves foram similares entre os grupos: 13,8% vs 8,8%, $p= 0,811$, menores que as observadas no CREST²⁷ com implante de stents não farmacológicos, onde a taxa de ECAG foi de 19% para os 2 grupos, porém maiores que as encontradas no DECLARE³⁸ e no DECLARE-LONG II³⁹ com implante de stents liberadores de substâncias antiproliferativas: 3,0% e 7,2% respectivamente, porém neste último em pacientes não diabéticos. Ocorreram 2 óbitos no período (1,5%), ambos no grupo 1, aos 7 e 6 meses de acompanhamento, sendo 1 não cardíaco já descrito anteriormente e o outro, um óbito cardíaco devido à IAM fatal e provável trombose do stent, taxas semelhantes as dos estudos com cilostazol.^{27,38, 81} A taxa de trombose de stent foi também baixa: 1,5% vs 0,75%, $p= 0,237$.

No tempo de seguimento que foi semelhante entre os grupos, 10 e 12 meses respectivamente, a nova revascularização da lesão-alvo guiada por isquemia (RLA) foi necessária em 9,2% no grupo 1 e 8,8% no grupo 2, $p= 0,694$ e a RVA em 10,8% e 10,3%, $p= 0,706$ respectivamente, todas as taxas maiores do que as observadas nos estudos com cilostazol e stents

liberadores de fármacos antiproliferativos: DECLARE³⁸: 2,5% de RLA e 3,5% de RVA, e no DECLARE LONG II³⁹: 5,2% de RLA e 5,2% de RVA, sendo menor apenas que as taxas encontradas no CREST²⁷ que utilizou stent não farmacológico: 16% de RLA para o grupo do cilostazol.

5.3.4. Resultados da angiografia coronária tardia

Ressaltamos que os dados angiográficos aos 9 meses foram obtidos em 130 (97,8%) dos 133 pacientes incluídos no estudo, 62 (95,4%) do grupo 1 e 68 (100%) do grupo 2, superior ao obtido por outras investigações que analisaram populações com perfil clínico semelhante ao nosso estudo, como . The DECLARE-Diabetes Trial³⁸ que analisou 81,5% da população em uso do cilostazol em associação à dupla terapia antiplaquetária em diabéticos com implante de stents farmacológicos de 1ª geração. Em nossa casuística foram analisadas 178 lesões e encontramos significância estatística em todos os diâmetros de referencia do vaso pré , pós e no seguimento, que foram menores no grupo 1: 2,48 vs 2,69; 2,75 vs 2,94; 2,46 vs 2,59 respectivamente, assim como os diâmetros mínimos do lumem no pós procedimento intra-stent e no intra-segmento: 2,67 vs 2,82 e 2,55 vs 2,69 respectivamente, o que poderia favorecer o grupo 2. Paralelamente, o ganho agudo também foi maior no grupo 2: intra-stent: 1,91 vs 2,07 e intra-segmento: 1,79 vs 1,94. Os objetivos secundários deste estudo, a perda luminal tardia intra-stent de 0,60 vs 0,64 e intra-segmento de 0,57 vs 0,58 e a reestenose binária intra-stent 9,8% vs 6,8% e intra-segmento 9,8% vs

9,1% foram semelhantes entre os grupos, demonstrando a ineficácia do cilostazol em reduzir estas variáveis na população deste estudo.

Em relação às variáveis angiográficas do grupo em uso de cilostazol do The DECLARE-Diabetes Trial³⁸ observamos que nosso estudo apresentava menor DML pré (0,75 vs 0,79) e no seguimento: menores DRV (2,46 vs 2,81), DML intra-stent (2,07 vs 2,32) e DML intra-segmento (1,99 vs 2,15). Apesar de nosso maior ganho imediato intra-stent (1,91 vs 1,75) e intra-segmento (1,79 vs 1,44), apresentamos maiores perdas tardias intra-stent (0,57 vs 0,42) e intra-segmento (0,60 vs 0,25), não conseguindo ratificar os resultados deste estudo.

5.3.5 Resultados do ultrassom intracoronário

Os dados ultrassonográficos dos 123 (94,6%) pacientes analisados (92,5% da amostra total), com análise de 157 vasos foram apresentados na Tabela 11 pag 64. Como citado anteriormente, todos os volumes foram significativamente menores nas lesões do grupo 1, incluindo-se o volume intimal: 49,0 (28,8) mm³ vs 70,8 (44,8) mm³ demonstrando uma menor hiperplasia intimal neste grupo, porém, o volume de obstrução, que corrige os volumes de hiperplasia intimal para as diferentes extensões das próteses utilizadas e independe da extensão das mesmas, objetivo primário deste estudo, não apresentou significância estatística: 33,2% grupo 1 vs 35,1% grupo 2, p=0,069.

Não encontramos na literatura estudos com o mesmo perfil clínico de diabéticos, com associação de cilostazol à dupla terapia plaquetária, implante de stents liberadores de zotarolimus e análise ultrassonográfica. Para análises comparativas, verificamos os dados ultrassonográficos do DiabeDES III⁶⁸ onde se avaliou diabéticos com implante de stents liberadores de sirolimus ou zotarolimus, porém sem a associação do cilostazol. Observamos um menor volume intimal e de obstrução no grupo do zotarolimus em relação ao nosso estudo. (Tabela 12).

Tabela 12. Comparativo da análise ultrassonográfica do grupo 1 (cilostazol) deste estudo com o grupo de zotarolimus do DiabeDES III⁶⁸.

Variáveis, m(DP)	Zuliani (n = 75)	DiabeDES III (n = 53)
Volume do Vaso, mm ³	316,5 (162,6)	350,0 (179,0)
Volume do lumem, mm ³	98,8 (53,5)	124,0 (66,0)
Volume do stent, mm ³	147,8 (77,8)	153,0 (81,0)
Volume da placa, mm ³	217,6 (116,6)	196,0 (116,0)
Volume intimal, mm ³	49,0 (28,8)	25,1 (27,0)
Volume de obstrução (%)	33,2 (8,29)	15,8 (12,6)

Em relação a outros estudos com análise ultrassonográfica também observamos um menor volume de obstrução em suas casuísticas: Lee e cols³⁹ encontrou no The DECLARE-LONG II analisando o efeito da adição do cilostazol à dupla terapia plaquetária em implante de stents com liberação de zotarolimus em lesões longas de pacientes diabéticos e não diabéticos, um volume de obstrução para o grupo do cilostazol de 22,1 (9,9)% vs 27,1

(13,2)% para a dupla terapia, $p=0,017$. Feres⁵³ e cols encontrou após implante de stent com liberação de zotarolimus em população do chamado “mundo real” com estudo ultrassonográfico após 6 meses, um volume de hiperplasia intimal de 18,1 (35,4) mm³ e um percentual de volume de obstrução de 14,4 (13,4)%, um pouco mais elevado em pacientes diabéticos: 16,3 (14,2)% vs 13,1 (12,9)% não diabéticos, $p=0,17$.

5.4 A falência do cilostazol em reduzir a hiperplasia intimal intra-stent

Os estudos que associaram o cilostazol à tripla terapia anti plaquetária^{27,38,39} observaram uma redução significativa nos eventos cardíacos adversos graves neste grupo, sem aumento das taxas de sangramento e baixas taxas de reações adversas. Houve também redução significativa da perda luminal tardia e da reestenose binária, confirmadas pelas metanálises aqui também referenciadas³¹⁻³⁷. Neste estudo, randomizado, duplo cego, com excelente aderência do protocolo medicamentoso, porém, apesar do grupo do cilostazol ter predominantemente lesões menos complexas, apresentou menores diâmetros de referencia dos vasos, diâmetros de stents e diâmetros luminais mínimos com significância estatística em relação ao grupo placebo, o que poderia ter influenciado neste resultado. A análise ultrassonográfica evidenciou um percentual de volume de obstrução de 33,2 (8,29) % vs 35,1

(8,45) % em relação ao grupo1 com valor de $p=0,069$, que poderia significar uma fraca evidencia a favor do cilostazol ou um benefício atenuado. Questionamos: o aumento da amostra poderia demonstrar um resultado diferente? Outro ponto de observação: O stent utilizado apresenta uma perda tardia maior (0,60) em relação aos stents com liberação de sirolimus de 1ª geração e aos stents de 2ª geração como o everolimus ($<0,30$). O uso de outro fármaco antiproliferativo poderia favorecer o cilostazol neste grupo de pacientes de alto risco?

A utilização do USIC para guiar o procedimento índice com otimização dos resultados poderia melhorar os resultados do DML e os resultados do seguimento?

São questões que ainda devem ser respondidas.

5.5 Limitações

Devido a pequena amostra o estudo não tem poder para avaliar desfechos clínicos.

Alguns estudos que utilizaram cilostazol em ICP administraram dose de ataque de 200mg do medicamento, o que não foi recomendado neste estudo.

Não foram excluídas lesões de bifurcação como em outros estudos randomizados com análise angiográfica e/ou ultrassonográfica.

A inclusão de mais de uma lesão por paciente poderia resultar em

distorção da distribuição das variáveis, interferindo na análise dos resultados.

O seguimento de 1 ano ainda não foi encerrado para a análise clínica final.

5.6 Implicações clínicas

Nossos resultados demonstram que a adição do cilostazol ao ácido acetilsalicílico e clopidogrel para pacientes diabéticos submetidos a implante de stents com liberação de zotarolimus não apresenta uma diferença estatística robusta para fazer seu uso rotineiro neste sub grupo de pacientes de alto risco.

Estes resultados não devem ser extrapolados para outros sub grupos de pacientes ou geração de stents.

6 Conclusões

Os resultados deste estudo clínico, prospectivo, randomizado e duplo cego, comparando a adição do cilostazol, um agente antiplaquetário com propriedades antiproliferativas, ao ácido acetilsalicílico e clopidogrel após implante de stent com liberação de zotarolimus não demonstraram redução do percentual do volume de obstrução intra stent, através da análise ultrassonográfica 9 meses após o procedimento índice.

O cilostazol tem um bom perfil de segurança, com baixas taxas de sangramento, mesmo com a associação a outros antiplaquetários.

Anexo A TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****TÍTULO DO ESTUDO:**

APLICAÇÃO DA TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA TRIPLA NO CONTROLE DA HIPERPLASIA MIOINTIMAL EM DIABÉTICOS SUBMETIDOS A IMPLANTE DE STENTS FARMACOLÓGICOS: ANÁLISE VOLUMÉTRICA POR MEIO DO ULTRA-SOM INTRACORONÁRIO.

CENTRO: INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

INVESTIGADOR: DRA. MARIA FERNANDA ZULIANI MAURO

NÚMERO DO PACIENTE: _____

INICIAIS DO PACIENTE: _____

OBJETIVO DESTE ESTUDO

Você está sendo convidado para participar deste estudo porque os sintomas que você está sentindo são devido a um estreitamento de uma ou mais artérias coronárias. Artérias coronárias são as artérias que fornecem sangue para o seu coração. Para melhorar o fluxo sanguíneo e aliviar seus sintomas, a artéria deve ser aberta com a angioplastia (inflação de balão) e/ou a colocação de um stent que são o tratamento padrão para atingir este objetivo. Um stent é um tubo de metal oco, flexível, que ajuda a manter dilatada parte da artéria aberta. Os stents já são usados há muitos anos e são muito eficientes no tratamento da doença coronária. Os stents eluidores de droga ou farmacológicos são cobertos com um medicamento que melhor previne o re-estreitamento do vaso coronário tratado (conhecido como reestenose). A reestenose é o resultado do crescimento de muitas células dentro do stent. E ela pode ser avaliada POR MEIO de um ultra-som intracoronário.

Neste estudo utilizaremos medicamentos que evitam a formação de um coágulo dentro do stent, como a aspirina, o clopidogrel, e uma outra substância chamada **cilostazol** que é utilizada para pacientes que apresentam estreitamentos nas artérias das pernas, e ele, além de prevenir a formação dos coágulos, parece evitar que se forme esta reestenose dentro do stent.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Caso você queira participar deste estudo, será escolhido POR MEIO de sorteio para participar de 1 de **2 grupos**: receber o tratamento padrão ou convencional: aspirina + clopidogrel, que aqui será associado ao placebo (comprimido que não é medicação mas que é idêntico ao cilostazol em sua forma e que terá o nome de cilostazol também) ou o tratamento chamado de tripla terapia: o tratamento padrão (aspirina e clopidogrel) + o cilostazol. Porém, o estudo para ter importância científica deverá ser duplo cego, isto é, nós não devemos saber se você está tomando ou não o cilostazol, e apenas no término do estudo é que iremos saber.

Você será monitorado de perto durante e após o procedimento. Nas duas primeiras semanas após a alta hospitalar você deverá tomar 100mg de aspirina, 75mg (1 comp) de Clopidogrel e 1 comprimido de **50mg** de Cilostazol duas vezes ao dia. Após este período deverá tomar 100mg de aspirina, 75mg do clopidogrel (1comp), e 1 comprimido de **100mg** do cilostazol duas vezes ao dia. A medicação cilostazol deverá ser mantida por 9 meses, o clopidogrel por 1 ano e a aspirina indefinidamente. O clopidogrel e o cilostazol serão doados a você. A aspirina será retirada na farmácia do hospital. Além disso você deverá retornar nas consultas de 1 mês e 6 meses, fazer um novo cateterismo com ultra-som intracoronário aos 9 meses para vermos se não apresentou a chamada reestenose.,e em nova consulta ao completarmos 1 ano do tratamento. Sua responsabilidade é visitar seu médico nas datas solicitadas. Sua participação será finalizada após 1 ano de acompanhamento.

RISCOS E DESCONFORTOS

Quem faz tratamento com stent sempre tem que fazer uso desta medicação chamada de antiplaquetária. Ela porém poderá provocar algum tipo de sangramento, e por isso você deverá nos avisar se tem problemas de sangramento, ou problemas no sangue antes de iniciar o estudo. Apesar de rara, poderá apresentar também um tipo de alergia chamada “rush cutâneo” em que a pele fica toda avermelhada. Se ela aparecer, entre em contato conosco assim que possível, porque talvez tenha que suspender a medicação.

Alertamos que esta medicação pode dar alguns desconfortos, como: dores de cabeça, diarreia, dores abdominais, palpitações ou tonturas. Se apresentá-los, avise-nos para podermos orientá-lo.

BENEFÍCIOS POTENCIAIS

Não existem benefícios diretos pela sua participação neste estudo. Entretanto, os resultados serão usados para avaliações científicas que podem contribuir para o aumento do conhecimento, dentro da comunidade médica, das melhores opções de procedimento para o tratamento da doença coronária arterial.

ALTERNATIVAS À PARTICIPAÇÃO

Caso você não queira participar deste estudo, você deverá tomar o tratamento normal ou padrão da angioplastia com implante de stent que é aspirina + clopidogrel, e posteriormente aspirina sozinha.

CONFIDENCIALIDADE

Se você aceitar participar deste estudo, todos os seus registros médicos serão verificados pela equipe de pesquisa em busca de dados para o estudo.

Assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido você está dando permissão para que isso seja feito. Sua identidade será mantida em segredo quando os resultados do estudo forem publicados, porém, você está autorizando que os dados sejam publicados em revistas, artigos e serem tema de debates e aulas. As informações coletadas durante o estudo serão armazenadas em um computador, mas seu nome não. Seu médico será informado _____ de _____ sua _____ participação _____ neste estudo: _____.

NOVOS ACHADOS

Você será informado sobre quaisquer novos achados importantes que se tornarem disponíveis durante o estudo que possam influenciar seu desejo de continuar ou não a participar do estudo, como por exemplo, a ocorrência de muitos efeitos colaterais, infartos, necessidade de realizar novos tratamentos, etc.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA E CONSENTIMENTO

Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode se recusar a participar ou pode desistir, a qualquer momento durante o estudo, sem ter que dar explicações. Isso não mudará a qualidade de atendimento que você estará recebendo muito menos em qualquer tipo de penalidade.

Os membros da equipe de pesquisa podem encerrar sua participação no programa de pesquisa após análise das razões pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição. O motivo será explicado a você e pode ser devido a alguma alteração médica que pode colocá-lo em risco de outras complicações se continuar a participar, cancelamento do estudo pela coordenação do estudo, por você não cumprir as orientações dadas pela equipe de pesquisa ou outras questões administrativas. Caso isso venha a acontecer seu tratamento continuará sendo feito pelo seu médico: _____.

TRATAMENTO MÉDICO/INDENIZAÇÃO

O medicamento do estudo e os exames específicos deste estudo serão fornecidos a você de graça. Os custos de seu tratamento regular durante o estudo não serão arcados pela

patrocinadora ou pelo Centro de Pesquisa. Em relação a qualquer possível dano direto ou indiretamente causado por este estudo clínico, a

Dra. Maria Fernanda Zuliani Mauro assume a responsabilidade por lei por tais danos, desde que:

- Fique determinado que o dano causado está relacionado com os procedimentos deste estudo;
- Todas as pessoas e instituições envolvidas tenham seguido as exigências do estudo;
- A equipe médica tenha agido de acordo com a prática científica e técnicas e conhecimentos atualmente aceitos.

Em caso de dúvida a respeito de danos relacionados à pesquisa entre em contato com **Dra. Maria Fernanda Zuliani Mauro** imediatamente nos telefones: **11-82926091 ou 11-35051786 ou 11-55492650**.

Ao assinar este termo você não abre mão de nenhum direito legal. Caso você apresente uma reação adversa (efeito colateral) durante o estudo, você deve entrar em contato imediatamente com a **Dra. Maria Fernanda Zuliani Mauro** no telefone **11-82926091**.

SOLICITAÇÃO DE INFORMAÇÕES ADICIONAIS

O investigador clínico, **Dra. Maria Fernanda Zuliani Mauro**, tel: **11-82926091 ou 11- 35051786 ou 11- 55492650** irá responder a todas as dúvidas que você possa ter sobre sua participação neste estudo. Em caso de dúvidas ou preocupações quanto aos seus direitos como participante deste estudo, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia no tel 5085-6040. Uma cópia deste termo será entregue para você.

Li e compreendi este termo de consentimento e todas as minhas dúvidas foram resolvidas. Recebi explicações sobre o objetivo da pesquisa, os procedimentos de estudo a que serei submetido e os possíveis riscos e desconfortos e os benefícios que posso apresentar. As alternativas à minha participação neste estudo também foram discutidas. Portanto, concordo voluntariamente em fornecer meu consentimento para participar deste estudo clínico.

_____	_____	_____ :_____ h
Assinatura do Paciente	Data	Hora

_____	_____	_____ :_____ h
Testemunha (se necessário)	Data	Hora

_____	_____	_____ :_____ h
Assinatura do Investigador	Data	Hora

Anexo B Lista de Aleatoriedade/Randomização realizada pelo setor de estatística do IDPC. Ao lado foi inserido apenas tratamento A ou B.
(A= Cilostazol e B= Placebo)

Paciente	Grupo
1	B
2	B
3	A
4	B
5	B
6	B
7	A
8	B
9	B
10	B
11	B
12	A
13	B
14	B
15	A
16	A
17	A
18	B
19	B
20	A
21	B
22	B
23	B
24	A
25	A
26	A
27	B
28	A
29	A
30	A
31	A
32	A
33	A
34	A
35	A
36	A
37	B
38	B
39	B
40	B

Paciente	Grupo
81	B
82	A
83	B
84	A
85	B
86	A
87	B
88	A
89	A
90	A
91	A
92	A
93	B
94	A
95	B
96	B
97	A
98	B
99	B
100	B
101	A
102	B
103	B
104	B
105	B
106	A
107	B
108	A
109	B
110	A
111	A
112	A
113	B
114	B
115	B
116	A
117	B
118	B
119	A
120	A

Anexo B (Continuação)

Paciente	Grupo
41	A
42	B
43	B
44	B
45	B
46	A
47	A
48	A
49	B
50	B
51	B
52	B
53	B
54	B
55	A
56	A
57	A
58	A
59	A
60	B
61	A
62	A
63	A
64	B
65	A
66	B
67	A
68	B
69	B
70	A
71	B
72	A
73	A
74	A
75	A
76	B
77	A
78	B
79	B
80	A

Paciente	Grupo
121	B
122	B
123	A
124	A
125	A
126	B
127	A
128	A
129	A
130	B
131	A
132	A
133	B
134	B
135	A
136	B
137	A
138	B
139	B
140	B
141	B
142	A
143	A
144	A
145	B
146	A
147	A
148	B
149	B
150	B
151	B
152	B
153	B
154	A
155	A
156	A
157	B
158	A
159	A
160	A

Anexo C Lista de Randomização: Cada paciente recebia dois números de lotes do medicamento: um para os primeiros 15 dias contendo comprimidos de cilostazol ou placebo 50mg e o outro para os 8 meses e meio restantes contendo cilostazol ou placebo 100mg entregues gradativamente.

Duração do tratamento: primeiros 15 dias Cilostazol 50 mg ou placebo 1ª Fase		Duração do tratamento: 8 meses e meio Cilostazol 100 mg ou placebo 2ª Fase	
Nº Produto sob Investigação	Lote	Nº Produto sob Investigação	Lote
1	10PC029	1	10PC032
2	10PC030	2	10PC027
3	10PC025	3	10PC028
4	10PC029	4	10PC027
5	10PC030	5	10PC032
6	10PC029	6	10PC032
7	10PC031	7	10PC026
8	10PC030	8	10PC027
9	10PC029	9	10PC027
10	10PC030	10	10PC032
11	10PC029	11	10PC032
12	10PC025	12	10PC026
13	10PC030	13	10PC027
14	10PC029	14	10PC027
15	10PC031	15	10PC028
16	10PC025	16	10PC028
17	10PC031	17	10PC026
18	10PC030	18	10PC032
19	10PC029	19	10PC032
20	10PC025	20	10PC026
21	10PC030	21	10PC027
22	10PC029	22	10PC027
23	10PC030	23	10PC032
24	10PC031	24	10PC028
25	10PC025	25	10PC028
26	10PC031	26	10PC026
27	10PC029	27	10PC032
28	10PC025	28	10PC026
29	10PC031	29	10PC028
30	10PC025	30	10PC028
31	10PC031	31	10PC026
32	10PC025	32	10PC026
33	10PC031	33	10PC028
34	10PC025	34	10PC028

Anexo C (Continuação):

Duração do tratamento: primeiros 15 dias Cilostazol 50 mg ou placebo 1ª Fase		Duração do tratamento: 8 meses e meio Cilostazol 100 mg ou placebo 2ª Fase	
Nº Produto sob Investigação	Lote	Nº Produto sob Investigação	Lote
35	10PC031	35	10PC026
36	10PC025	36	10PC026
37	10PC030	37	10PC027
38	10PC029	38	10PC027
39	10PC030	39	10PC032
40	10PC029	40	10PC032
41	10PC031	41	10PC028
42	10PC030	42	10PC027
43	10PC029	43	10PC027
44	10PC030	44	10PC032
45	10PC029	45	10PC032
46	10PC025	46	10PC028
47	10PC031	47	10PC026
48	10PC025	48	10PC026
49	10PC030	49	10PC027
50	10PC029	50	10PC027
51	10PC030	51	10PC032
52	10PC029	52	10PC032
53	10PC030	53	10PC027
54	10PC029	54	10PC027
55	10PC031	55	10PC028
56	10PC025	56	10PC028
57	10PC031	57	10PC026
58	10PC025	58	10PC026
59	10PC031	59	10PC028
60	10PC030	60	10PC032
61	10PC025	61	10PC028
62	10PC031	62	10PC026
63	10PC025	63	10PC026
64	10PC029	64	10PC032
65	10PC031	65	10PC028
66	10PC030	66	10PC027
67	10PC025	67	10PC028
68	10PC029	68	10PC027
69	10PC030	69	10PC032
70	10PC031	70	10PC026

Anexo C (Continuação):

Duração do tratamento: primeiros 15 dias Cilostazol 50 mg ou placebo 1ª Fase		Duração do tratamento: 8 meses e meio Cilostazol 100 mg ou placebo 2ª Fase	
Nº Produto sob Investigação	Lote	Nº Produto sob Investigação	Lote
71	10PC029	71	10PC032
72	10PC025	72	10PC026
73	10PC031	73	10PC028
74	10PC025	74	10PC028
75	10PC031	75	10PC026
76	10PC030	76	10PC027
77	10PC025	77	10PC026
78	10PC029	78	10PC027
79	10PC030	79	10PC032
80	10PC031	80	10PC028
81	10PC029	81	10PC032
82	10PC025	82	10PC028
83	10PC030	83	10PC027
84	10PC031	84	10PC026
85	10PC029	85	10PC027
86	10PC025	86	10PC026
87	10PC030	87	10PC032
88	10PC031	88	10PC028
89	10PC025	89	10PC028
90	10PC031	90	10PC026
91	10PC025	91	10PC026
92	10PC031	92	10PC028
93	10PC029	93	10PC032
94	10PC025	94	10PC028
95	10PC030	95	10PC027
96	10PC029	96	10PC027
97	10PC031	97	10PC026
98	10PC030	98	10PC032
99	10PC029	99	10PC032
100	10PC030	100	10PC027
101	10PC025	101	10PC026
102	10PC029	102	10PC027
103	10PC030	103	10PC032
104	10PC029	104	10PC032
105	10PC030	105	10PC027
106	10PC031	106	10PC028

Anexo C (Continuação):

Duração do tratamento: primeiros 15 dias Cilostazol 50 mg ou placebo 1ª Fase		Duração do tratamento: 8 meses e meio Cilostazol 100 mg ou placebo 2ª Fase	
Nº Produto sob Investigação	Lote	Nº Produto sob Investigação	Lote
107	10PC029	107	10PC027
108	10PC025	108	10PC028
109	10PC030	109	10PC032
110	10PC031	110	10PC026
111	10PC025	111	10PC026
112	10PC031	112	10PC028
113	10PC029	113	10PC032
114	10PC030	114	10PC027
115	10PC029	115	10PC027
116	10PC025	116	10PC028
117	10PC030	117	10PC032
118	10PC029	118	10PC032
119	10PC031	119	10PC026
120	10PC025	120	10PC026
121	10PC030	121	10PC027
122	10PC029	122	10PC027
123	10PC031	123	10PC028
124	10PC025	124	10PC028
125	10PC031	125	10PC026
126	10PC030	126	10PC032
127	10PC025	127	10PC026
128	10PC031	128	10PC028
129	10PC025	129	10PC028
130	10PC029	130	10PC032
131	10PC031	131	10PC026
132	10PC025	132	10PC026
133	10PC030	133	10PC027
134	10PC029	134	10PC027
135	10PC031	135	10PC028
136	10PC030	136	10PC032
137	10PC025	137	10PC028
138	10PC029	138	10PC032
139	10PC030	139	10PC027
140	10PC029	140	10PC027
141	10PC030	141	10PC032
142	10PC031	142	10PC026

Anexo C (Continuação):

Duração do tratamento: primeiros 15 dias Cilostazol 50 mg ou placebo 1ª Fase		Duração do tratamento: 8 meses e meio Cilostazol 100 mg ou placebo 2ª Fase	
Nº Produto sob Investigação	Lote	Nº Produto sob Investigação	Lote
143	10PC025	143	10PC026
144	10PC031	144	10PC028
145	10PC029	145	10PC032
146	10PC025	146	10PC028
147	10PC031	147	10PC026
148	10PC030	148	10PC027
149	10PC029	149	10PC027
150	10PC030	150	10PC032
151	10PC029	151	10PC032
152	10PC030	152	10PC027
153	10PC029	153	10PC027
154	10PC025	154	10PC026
155	10PC031	155	10PC028
156	10PC025	156	10PC028
157	10PC030	157	10PC032
158	10PC031	158	10PC026
159	10PC025	159	10PC026
160	10PC031	160	10PC028

Anexo D Controle de dispensação do produto investigacional**CONTROLE DE DISPENSAÇÃO DO PRODUTO INVESTIGACIONAL**

Duração do tratamento: primeiros 15 dias
Cilostazol 50 mg ou Placebo

1ª Fase

Nº Produto sob Investigação	Lote	Paciente	Registro	Data da Dispensação	Quantidade Dispensada	Data do Retorno	Quantidade Retornada	Iniciais do Responsável
1	10PC029							
2	10PC030							
3	10PC025							
4	10PC029							
5	10PC030							
6	10PC029							
7	10PC031							
8	10PC030							
9	10PC029							
10	10PC030							
11	10PC029							
12	10PC025							
13	10PC030							
14	10PC029							
15	10PC031							

Anexo E Orientação Terapêutica

Tese Doutorado
Dra. Maria Fernanda Zuliani Mauro

Faço parte deste projeto!!! Por isso devo fazer uso de:

Pré Angioplastia: _____

- 300mg (4 comp.) de Clopidogrel
- 100mg (1comp) de AAS
- Medicação do Estudo: 1 comp de 50mg 12/12h (caixa nº 1).

Serei submetido(a) à angioplastia dia _____
com implante de stent ENDEAVOR®.

No dia da Angioplastia e Pós Angioplastia:

- 75mg (1 comp) de Clopidogrel
- 100mg (1 comp) de AAS
- Medicação do Estudo: 1 comp de 50mg 12/12h até o término da caixa nº 1 (15 dias).
- Após o término da caixa nº 1, iniciar a caixa nº 2: medicação do estudo de 100mg: 1_comp de 12/12h (9 meses).

Qualquer dúvida ou anormalidade entrar em contato com a
Dra. Fernanda no telefone: 82926091.

Anexo F Orientação após alta hospitalar

Tese Doutorado
Dra. Maria Fernanda Zuliani Mauro

Após a alta hospitalar, marcar retorno no ambulatório de angioplastia com a Dra. Maria Fernanda Zuliani Mauro.

1º Retorno: 1 mês pós angioplastia: _____

2º Retorno: 6 meses pós angioplastia: _____

3º Retorno: 9 meses pós angioplastia para o Cateterismo controle: _____

4º Retorno: 1 ano pós angioplastia: _____

Lembre-se:

- Nos primeiros 15 dias você deverá tomar a caixa nº 1: medicação do estudo de 50mg de 12/12h.
- Após os 15 dias iniciará a caixa nº 2: medicação do estudo de 100mg: 1 cp de 12/12h.
- No **retorno de 30 dias** traga as caixas nº 1 e nº 2. **Venha em jejum para coleta de sangue.**
- Você receberá as demais caixas para os 9 meses seguintes.
- O clopidogrel deverá ser mantido por 1 ano, e o AAS indefinidamente.

Qualquer dúvida ou anormalidade entrar em contato com a Dra. Fernanda no telefone: 82926091

8 Referências

- 1- Countries, Committee on Preventing the Global Epidemic of Cardiovascular Disease: Meeting the Challenges in Developing; Fuster, V; Bridget BK; Institute of Medicine of National (2010). Promoting cardiovascular health in developing world: a critical challenge to achieve global health. Washington, DC: national Academies Press. Pp. Chapter 2.
- 2- 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.
- 3- Macaya C, Serruys PW, Ruygrok P, Suryapranata H, Mast G, Klugmann S, Urban P, den Heijer P, Koch K, Simon R, Morice MC, Crean P, Bonnier H, Wijns W, Danchin N, Bourdonnec C, Morel MA. Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: one-year clinical follow-up of Benestent trial. Benestent Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(2):255-61.
- 4- Kiemeneij F, Serruys PW, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Albertsson P, Fajadet J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, Disco CM, Morel MA. Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: five-year clinical follow-up of Benestent-I trial. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(6):1598-603.

-
- 5- Abizaid AA, Costa MA, Centemero M, Serruys PW. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the arterial revascularization therapy study (ARTS) trial. *Circulation* 2001;31:533-38.
 - 6- Serruys PW, Ong ATL, van Herwerden LA, Sousa JE, Jatene A, Bonnier JJRM, Schonberger JPMA, Buller N, Bonser R, Disco C, Backx B, Hugenholtz PG, Firth BG, Unger F. Five year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. The final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:575-81.
 - 7- Rajwani A, Wheatcroft,S. Coronary heart disease in diabetes. In: Fisher M, editor. *Heart Disease and Diabetes*. Oxford: Oxford University Press; 2012.p53-64.
 - 8- Aronson D, Johnstone M T; Coronary Artery Disease in Diabetes. In: Johnstone M T, Veves A. *Diabetes and Cardiovascular Disease*. Totowa, NJ: *Humana Press*; 2001.247 – 79.
 - 9- Smith SC Jr, Faxon D, Cascio W, Schaff H, Gardner T, Jacobs A, Nissen S, Stouffer R. Diabetes and cardiovascular disease writing group VI: revascularization in diabetic patients. *Circulation* 2002; 105: e165-e169.

-
- 10- Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wu H, Popma JJ, Leon MB. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(3):584-9.
 - 11- Marso SP, Giorgi LV, Johnson WL, Huber KC, Laster SB, Shelton CJ, McCallister BD, Coen MM, Rutherford BD. Diabetes mellitus is associated with a shift in the temporal risk profile of in hospital death after percutaneous coronary intervention: an analysis of 25,223 patients over 20 years. *Am Heart J*. 2003; 145(2):270-7.
 - 12- Serruys P, Degertekin M, Tanabe K et al. Intravascular Ultrasound Findings in the Multicenter, Randomized, Double-Blind RAVEL Trial. *Circulation* 2002;106:798-803.
 - 13- Escolar E, Mintz GS, Popma J, Michalek A, Kim SW, Mandinov L, Koglin J, Stone G, Ellis SG, Grube E, Dawkins KD, Weissman NJ. Meta-analysis of angiographic versus intravascular ultrasound parameters of drug-eluting stent efficacy (from TAXUS IV, V, and VI). *Am J Cardiol*. 2007;100(4):621-6. Epub 2007 Jun 29.
 - 14- Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IM, 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;103:192-95.

- 15- Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stent versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;49:1315-23.
- 16- Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, Saia F, Arampatzis CA, Hoye A, et al. Unrestricted utilization of Sirolimus eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "real world". The Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation* 2004;109:190-95.
- 17- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a Sirolimus eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346:1773-80.
- 18- Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gómez-Hospital JA, Alfonso F, Hernández-Antolín R, et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients. The diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation*. 2005;112:2175-83.
- 19- Jimenez-Quevedo P, Sabaté M, Angiolillo DJ et al. Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with

de novo coronary stenoses: long-term results of the DIABETES trial. *EHJ* 2007;28: 1946-52.

- 20- de Waha A, Dibra A, Kufner S, Baumgart D, Sabate M, Maresta A, Schömig A, Kastrati A. Long-term outcome after sirolimus-eluting stents versus bare metal stents in patients with diabetes mellitus: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Clin Res Cardiol.* 2011;100(7):561-70.
- 21- Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 2005; 353:663-670.
- 22- Kim WJ, Lee SW, Park SW, Kim YH, Yun SC, Lee JY, Park DW, Kang SJ, Lee CW, Lee JH et al. ESSENCE-DIABETES Study Investigators. Randomized comparison of everolimus-eluting stent versus sirolimus-eluting stent implantation for de novo coronary artery disease in patients with diabetes mellitus (ESSENCE-DIABETES): results from the ESSENCE-DIABETES trial. *Circulation* 2011;124(8):886-92.
- 23- Onuma Y, Wykrzykowska JJ, Garg S, Vranckx P, Serruys PW; ARTS I and II Investigators. 5-Year follow-up of coronary revascularization in diabetic patients with multivessel coronary artery disease: insights from ARTS (arterial revascularization therapy study)-II and ARTS-I trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(3):317-23.

-
- 24- Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnuson EA, Lansky A, Boineau R, Weinberger J, Ramanathan K, Sousa JE, Rankin J, Bhargava B, Buse J, Hueb W, Smith CR, Muratov V, Bansilal S, King S 3rd, Bertrand M, Fuster V; FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012 ;367(25):2375-84.
- 25- Weintraub WS. The vascular effects of cilostazol. *Can J Cardiol* 2006; 22 (Suppl B): 56B-60B.
- 26- Kunishima T et al. A randomized trial of aspirin versus cilostazol therapy after successful coronary stent implantation. *Clin Ther* 1997; 19:1058-66.
- 27- Douglas JS Jr, Holmes DR Jr, Kereiakes JD, Grines CL, Block E, Ghazzal ZMB, Morris DC, Liberman H, Parker K, Jurkowitz C et al. Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol. For the Cilostazol for Restenosis Trial (CREST) Investigators. *Circulation*. 2005; 112:2826-32.
- 28- Min PK, Jung JH, Ko YG, Choi D, Jang Y, Shim WH. Effect of cilostazol on in-stent neointimal hyperplasia after coronary artery stenting: a quantitative coronary angiography and volumetric intravascular ultrasound study. *Circ J*. 2007;71(11):1685-90.
- 29- Ahn Y, Jeong MH, Jeong JW, Kim KH, Ahn TH, Kang WC, Park CG, Kim JH, Chae IH, Nam CW, Hur SH, Bae JH, Kim KY, Oh SK.

- Randomized comparison of cilostazol vs clopidogrel after drug-eluting stenting in diabetic patients--cilostazol for diabetic patients in drug-eluting stent (CIDES) trial. *Circ J*. 2008;72(1):35-9.
- 30- Singh I, Shafiq N, Pandhi P, Reddy S, Pattanaik S, Sharma Y, Malhotra, S. Triple antiplatelet therapy vs. dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: an evidence-based approach to answering a clinical query. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(1):4-13.
- 31- Tamhane U, Meier P, Chetcuti S, Chen KY, Rha SW, Grossman MP, Gurm H. Efficacy of cilostazol in reducing restenosis in patients undergoing contemporary stent based PCI: a meta-analysis of randomized controlled trials. *EuroIntervention*. 2009. 5(3):384-93.
- 32- Friedland SN, Eisenberg MJ, Shimony A. Meta-analysis of randomized controlled trials on effect of cilostazol on restenosis rates and outcomes after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2012;109(10):1397-404.
- 33- Jang JS, Jin HY, Seo JS, Yang TH, Kim DK, Kim DS, Kim DK, Seol SH, Kim DI, Cho KI, Kim BH, Park YH, Je HG, Jeong YH, Kim WJ, Lee JY, Lee SW. A meta-analysis of randomized controlled trials appraising the efficacy and safety of cilostazol after coronary artery stent implantation. *Cardiology*. 2012;122(3):133-43.

-
- 34- Zhang Y, Tang HQ, Li J, Fu ZX. Efficacy and safety of triple-antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2013
- 35- Ding XL, Xie C, Jiang B, Gao J, Zhang LL, Zhang H, Zhang JJ, Miao LY. Efficacy and safety of adjunctive cilostazol to dual antiplatelet therapy after stent implantation: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2013;18(3):222-8.
- 36- Chen Z, Qian J, Chen Y, Ma J, Ge J. Addition of cilostazol to conventional dual antiplatelet therapy reduces the risk of cardiac events and restenosis after drug-eluting stent implantation: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol*. 2013 May.
- 37- Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Anselmino M, Moretti C, Agostoni P, Testa L, Abbate A, Cosgrave J, Laudito A, Trevi GP, Sheiban I. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials appraising the impact of cilostazol after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2008;155(6):1081-9
- 38- Lee SW, Park SW, Kim YH et al. Drug-Eluting Stenting Followed by Cilostazol Treatment Reduces Late Restenosis in Patients With Diabetes Mellitus.(The DECLARE-DIABETES Trial). *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1181-7.
- 39- Lee SW, Park SW, Kim YH, Yun SC, Park DW, Lee CW, Kang SJ, Park SJ, Lee JH, Choi SW, et al. A randomized, double-blind,

- multicenter comparison study of triple antiplatelet therapy with dual antiplatelet therapy to reduce restenosis after drug-eluting stent implantation in long coronary lesions: results from the DECLARE-LONG II (Drug-Eluting Stenting Followed by Cilostazol Treatment Reduces Late Restenosis in Patients with Long Coronary Lesions) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(11):1264-70.
- 40- Botas J, Alfonso F. Historic Perspective. Imaging Catheters. Practical Issues and Technological Developments. In: Alfonso F, Botas J. *Intracoronary Diagnostic Techniques*. 1st ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España; 2003. 67-75.
- 41- Guimarães, Jorge Ilha(coord); Abizaid, Alexandre(ed); Costantine, Constantino; Mattos, Luis Alberto; Caixeta, Adriano; Stadler, Newton; Pinto, Ibraim; Graebin, Roselei; Dourado, Gilvan; Alves, Claudia; Labrunie, Andre; Freitas, Marcelo; Saad, Jamil Abdalla. Diretriz de Indicações do Ultra-Som Intracoronariano na Prática Clínica. *Arq Bras Cardiol*. 2003; 81(supl.2):1-10.
- 42- Serruys P, Degertekin M, Tanabe K, Abizaid A, Souza, JE et al. Intravascular Ultrasound Findings in the Multicenter, Randomized, Double-Blind RAVEL Trial. *Circulation* 2002.106:798-803.
- 43- Costa Jr JR, Carlier SG, Costa R, Sano K, Kimura M, Tanaka K, Liu X, Mintz GS. Ultra-Sonografia Intravascular na Era dos Stents Farmacológicos. *Rev Bras Cardiol Invas* 2006; 14(2): 163-167.

-
- 44- de Jaegere P, Mudra H, Figulla H, Almagor Y, Doucet S, Penn I 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;19:1214-23.
- 45- Castagha MT, Mintz GS, Leiboff BO, et al. The contribution of “mechanical problems to in-stent restenosis: An intravascular ultrasonographic analysis of 1090 consecutive in-stent restenosis lesions. *Am Heart J* 2001;142:971-10.
- 46- Jain AK, Meredith IT, Lotan C et al. Real-world safety and efficacy of the endeavor zotarolimus-eluting stent: early data from the E-Five Registry. *Am J Cardiol.* 2007;100(8B):77M-83M.
- 47- Zhang Y, Farooq V, Garcia-Garcia HM, Bourantas CV, Tian N, Dong S, Li M, YangS, SerruysPW, Chen SL. Comparison of_intravascular ultrasound versus angiography-guided drug-eluting stent implantation: a meta-analysis of one randomised trial and ten observational studies involving 19,619 patients. *EuroIntervention.* 2012;8(7):855-65.
- 48- Chaves AJ, Sousa AG, Mattos LA, Abizaid A, Staico R, Feres F, Centemero M, Tanajura LF, Abizaid A, Pinto I, Maldonado G, Seixas A, Costa MA, Paes A, Mintz GS, Sousa JE. 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. Epub 2004 Feb 2.
- 49- King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, et al. 2007 Focused Update of the PCI Focused Update 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.
- 50- Rosa MP, Baroni, GV, Portal, VL. Cilostazol, um inibidor da fosfodiesterase III: perspectivas futuras na aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2006, 87(5): e222-e226.
- 51- Ishizaka N et al. Effects of a single local administration of cilostazol on neointimal formation in balloon-injured rat carotid artery. *Atherosclerosis* 1999; 142:41-6.
- 52- Brasil DP. Cilostazol após angioplastia coronária. In: Viveiros B, editor. *Cilostazol e Aterosclerose em Múltiplos Territórios*. São Paulo. BBS Editora;2008.p. 69-83.
- 53- Feres F, Andrade PB, Costa RA, de Ribamar Costa J Jr, Abizaid A, Staico R, Tanajura LF, Siqueira D, Maia JP, Lasave L, Sousa AG, Sousa JE. Angiographic and intravascular ultrasound findings following implantation of the Endeavor zotarolimus-eluting stents in

- patients from the real-world clinical practice. *EuroIntervention*. 2009; 5(3):355-62.
- 54- Cutlip DE, Windecker S, Mehran R et al. Academic Research Consortium (ARC). Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115 (17):2344 -51.
- 55- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials : A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123:2736-2747.
- 56- Armitage, P. and Berry, G. Statistical Methods in Medical Research. 3 ed. Oxford: Blackwell Science, 1994.
- 57- Siegel, S. and Castellan, N.J. Nonparametric Statistics. New York: McGraw-Hill. 2ed. 1988.
- 58- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care*. 2013; 36 Suppl 1:S11-66.
- 59- TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial: phase I findings. *N Engl J Med*. 1985; 312: 932–936.
- 60- Cannon CP, Braunwald E. Time to reperfusion: the critical modulator in thrombolysis and primary angioplasty. *J Thromb. Thrombolysis*. 1996; 3: 117–125.
- 61- Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, Chauhan MS, Marulkar S, Massaro J, Bakhai A, Cohen DJ, Kuntz RE, Ho KK. Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation

- coronary stent trials. *Circulation*. 2004;110(10):1226-30. Epub 2004 Aug 30.
- 62- Scheen AJ, Warzée F. Diabetes is still a risk factor for restenosis after drug-eluting stent in coronary arteries. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1840-1.
- 63- Lemos PA, Hoyer A, Goedhart D, Arampatzis CA, Saia F, van der Giessen WJ, McFadden E, Sianos G, Smits PC, Hofma SH, de Feyter PJ, van Domburg RT, Serruys PW. Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *Circulation*. 2004;109(11):1366-70.
- 64- Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gómez-Hospital JA, Alfonso F, Hernández-Antolín R, Goicolea J, Bañuelos C, Escaned J, Moreno R, Fernández C, Fernández-Avilés F, Macaya C; DIABETES Investigators. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation*. 2005;112(14):2175-83.
- 65- Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Kirtane AJ, Byrne RA, Williams DO, Slater J, Cutlip DE, Feit F. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus:

- mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *BMJ*. 2012;345:e5170.
- 66- Mauri L, Orav EJ, Kuntz RE. Late loss in lumen diameter and binary restenosis for drug-eluting stent comparison. *Circulation*. 2005;111(25):3435-42.
- 67- Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Bucher TA, Hong MK, Popma JJ, Leon MB. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1997;95(6):1366-9.
- 68- Jensen LO, Maeng M, Thayssen P, Villadsen A, Krusell L, Botker HE, Pedersen KE, Aaroe J, Christiansen EH, Vesterlund T, Hansen KN, Ravkilde J, Tilsted HH, Lassen JF, Thuesen L. Late lumen loss and intima hyperplasia after sirolimus-eluting and zotarolimus-eluting stent implantation in diabetic patients: the diabetes and drug-eluting stent (DiabeDES III) angiography and intravascular ultrasound trial. *EuroIntervention*. 2011;7(3):323-31.
- 69- Morishita R. A scientific rationale for the CREST trial results: evidence for the mechanism of action of cilostazol in restenosis. *Atheroscler Suppl* 2005;6:41– 6.
- 70- Inoue T, Uchida T, Sakuma M, et al. Cilostazol inhibits leukocyte integrin Mac-1, leading to a potential reduction in restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1408 –14.

-
- 71- Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Anselmino M, Moretti C, Agostoni P, Testa L, Abbate A, Cosgrave J, Laudito A, Trevi GP, Sheiban I. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials appraising the impact of cilostazol after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2008;155(6):1081-9.
- 72- Sakurai R, Koo BK, Kaneda H, Bonneau HN, Nagai R. Cilostazol added to aspirin and clopidogrel reduces revascularization without increases in major adverse events in patients with drug-eluting stents: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2012 Jun 22.
- 73- Geng DF, Liu M, Jin DM, Wu W, Deng J, Wang JF. Cilostazol-based triple antiplatelet therapy compared to dual antiplatelet therapy in patients with coronary stent implantation: a meta-analysis of 5,821 patients. *Cardiology*. 2012;122(3):148-57.
- 74- Boyden TF, Nallamothu BK, Moscucci M, Chan PS, Grossman PM, Tsai TT, Chetcuti SJ, Bates ER, Gurm HS. Meta-analysis of randomized trials of drug-eluting stents versus bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2007; 99(10):1399-402.
- 75- Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, Brodie B, Hannan E, Harjai K, Jensen LO, Park SJ, Perry R, Racz M, Saia F, Tu JV, Waksman R, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents:

comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation*. 2009;119(25):3198-206.

- 76- Kirtane AJ, Patel R, O'Shaughnessy C, Overlie P, McLaurin B, Solomon S, Mauri L, Fitzgerald P, Popma JJ, Kandzari DE, Leon MB. Clinical and angiographic outcomes in diabetics from the ENDEAVOR IV trial: randomized comparison of zotarolimus- and paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(10):967-76.
- 77- Jang SJ, Park DW, Kim WJ, Kim YH, Yun SC, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW, Park SJ. Differential long-term outcomes of zotarolimus-eluting stents compared with sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in diabetic and nondiabetic patients: Two-year subgroup analysis of the ZEST randomized trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;81(7):1106-14.
- 78- Kandzari DE, Leon MB, Meredith I, Fajadet J, Wijns W, Mauri L. Final 5-year outcomes from the endeavor zotarolimus-eluting stent clinical trial program: comparison of safety and efficacy with first-generation drug-eluting and bare-metal stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(5):504-12.
- 79- Meredith I, Rothman M, Erglis A, Parikh K, Lotan C; E-Five Investigators. Extended follow-up safety and effectiveness of the Endeavor zotarolimus-eluting stent in real-world clinical practice: two-

year follow-up from the E-Five Registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;77(7):993-1000.

- 80- Mazeika P, Prasad N, Bui S, Seidelin PH. Predictors of angiographic restenosis after coronary intervention in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J.* 2003;145(6):1013-21.