

**INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
ENTIDADE ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

THIAGO OSAWA RODRIGUES

**Angioplastia com balão farmacológico *versus* implante de stent em nitinol na
artéria femoral superficial: ensaio clínico randomizado**

São Paulo

2022

THIAGO OSAWA RODRIGUES

Angioplastia com balão farmacológico *versus* implante de stent em nitinol na artéria femoral superficial: ensaio clínico randomizado

Versão Original

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

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

Orientador: Prof. Dr. Fabio Henrique Rossi

São Paulo

2022

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
(CIP)**

Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Rodrigues, Thiago Osawa

Angioplastia com balão farmacológico *versus* implante de stent em nitinol na artéria femoral superficial: ensaio clínico randomizado / Thiago Osawa Rodrigues. – São Paulo, 2022.

Tese (doutorado)-Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Universidade de São Paulo
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em
Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Fábio Henrique Rossi

Descritores: 1. Artéria Femoral/patologia. 2. Stents Metálicos Autoexpansíveis. 3. Aterosclerose. 4. Angioplastia Transluminal Percutânea. 5. Paclitaxel.

USP/IDPC/Biblioteca/117/22

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Yukiko Osawa e Sergio Rodrigues (in memoriam), fonte de inspiração e de exemplo, que sempre incentivaram e apoiaram a minha incansável curiosidade e na busca por novos conhecimentos.

À minha esposa Beatriz, que sempre esteve ao meu lado, da qual tenho o maior respeito e admiração, minha fonte de inspiração, dedicada, presente em todos os momentos, companheira e meu porto seguro nos momentos de insegurança e que sem sua participação, apoio, insistência e resiliência este projeto não teria se realizado. Sempre acreditou e me incentivou nos projetos pessoais e profissionais, mesmo que isso a fizesse abdicar de suas próprias ambições, meu maior exemplo para nunca parar de estudar. Obrigado por me deixar fazer parte dessa grande jornada que chamamos de vida.

As minhas filhas, Melissa Murakami Osawa e Maya Murakami Osawa, minha grande razão de viver e continuar acreditando que ainda podemos fazer a diferença.

À minha irmã Agnes, pela continua, verdadeira e interminável admiração e amizade.

AGRADECIMENTOS

Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e seus pacientes, que permitiram a elaboração e realização deste projeto.

Ao Prof. Dr. Fábio Henrique Rossi, pela confiança e amizade. Minha eterna gratidão por todo conhecimento e ensinamentos fundamentais na minha formação profissional e acadêmica.

Ao Prof. Dr. Antonio Massamitsu Kambara, pela amizade e sua dedicação paternal. Serei eternamente grato pelos ensinamentos e incentivos, sem os quais não chegaria a este momento de realização profissional.

Ao Prof. Dr. Nilo Mitsuru Izukawa, inspiração em minha trajetória como cirurgião, teve papel fundamental, durante a minha formação como cirurgião geral, para minha escolha pela cirurgia vascular.

Ao meu grande amigo e mentor Prof. Dr. Bruno Lorenção de Almeida, pelo apoio, insistência, grandes ensinamentos e principalmente pela irmandade, parceria e iniciativa na concepção, realização e condução deste estudo.

Aos preceptores e assistentes de Cirurgia Vascular e Endovascular do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pelos ensinamentos e dedicação durante a minha formação.

Aos meus colegas de Residência Dra. Keillyanne Jaira Ferreira Barros, Dr. Igor Yoshio Imagawa Fonseca, Dr. Calos Alexandre Rosa Gama e Dr. João Alexandre Natividade, pelos anos de convivência, parceria e amizade.

Aos residentes de Cirurgia Vascular e Endovascular do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela cooperação durante o período do estudo.

Aos técnicos de Radiologia Marcos Paulo Aguiar Almeida e Juann Carlos (*in memoriam*), pela colaboração na documentação das imagens desse trabalho.

Aos funcionários do CIEV: Marisa, Neide, Ana, Michiko, Joyce e Raquel, pela cooperação, dedicação e paciência por todos esses anos.

Aos amigos cirurgiões vasculares Dr. Antonio Augusto Tadeu Issa, Dr. Eduardo Barreto (*in memoriam*), Dr. Marcus Cury, Dra. Maysa H. Cury, Dr. Leandro Soares, Dra. Raquel Perez, Dr. Felipe Carvalho Ventin e Dra. Sthefanie Fauve L. de Almeida. Agradeço pelos ensinamentos, parceria, amizade e sobretudo pela confiança.

Aos demais que, de alguma forma, participaram diretamente ou indiretamente para elaboração e execução desta tese.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.

(Marthin Luther King)

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

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

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina. Divisão 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: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2016.

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

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1	INTRODUÇÃO	2
2	OBJETIVOS	15
2.1	OBJETIVO PRIMÁRIO	15
2.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	15
3	MÉTODO.....	17
3.1	TIPO DO ESTUDO	17
3.2	LOCAL DO ESTUDO.....	17
3.3	POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	18
3.3.1	<i>Aspectos éticos e legais</i>	<i>18</i>
3.3.2	<i>Critérios de inclusão.....</i>	<i>19</i>
3.3.3	<i>Critérios de exclusão</i>	<i>19</i>
3.4	DEFINIÇÕES.....	21
3.4.1	<i>Sucesso técnico.....</i>	<i>21</i>
3.4.2	<i>Revascularização de lesão-alvo</i>	<i>21</i>
3.4.3	<i>Taxa de perviedade primária</i>	<i>22</i>
3.4.4	<i>Revascularização de artéria-alvo.....</i>	<i>22</i>
3.4.5	<i>Sucesso do procedimento</i>	<i>22</i>
3.4.6	<i>Sucesso clínico</i>	<i>23</i>
3.4.7	<i>Sucesso hemodinâmico.....</i>	<i>23</i>
3.5	CONDUÇÃO DO ESTUDO.....	23
3.5.1	<i>Avaliação clínica e angiográfica</i>	<i>23</i>

3.5.2	<i>Aferição do Índice Tornozelo Braquial</i>	24
3.6	DETERMINAÇÃO DO TAMANHO DA AMOSTRA	25
3.7	RANDOMIZAÇÃO	26
3.8	PROCEDIMENTO	27
3.8.1	<i>Classificação anatômica e angiográfica</i>	27
3.8.2	<i>Tratamento endovascular</i>	27
3.8.3	<i>Grupo stent</i>	28
3.8.4	<i>Grupo balão</i>	29
3.9	ACOMPANHAMENTO.....	30
3.9.1	<i>Avaliação ultrassonográfica</i>	30
3.9.2	<i>Tratamento das lesões identificadas no acompanhamento</i>	31
3.10	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	32
4	RESULTADOS	35
4.1	FLUXOGRAMA DE SEGUIMENTO DOS PACIENTES RANDOMIZADOS	35
4.2	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS.....	36
4.3	CARACTERÍSTICAS ANATÔMICAS E ANGIOGRÁFICAS	40
4.4	CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DO PROCEDIMENTO	42
4.5	ACOMPANHAMENTO PÓS PROCEDIMENTO.....	46
4.6	TAXA DE PERVIDADE PRIMÁRIA	53
4.7	SUCESSO HEMODINÂMICO E SUCESSO CLÍNICO.....	56
5	DISCUSSÃO	61
5.1	ASPECTOS GERAIS	61
5.2	STENT DE NITINOL.....	62
5.3	BALÃO FARMACOLÓGICO E TERAPIA ANTIPROLIFERATIVA	63
5.4	STENT DE RESGATE OU PROVISIONAL	64
5.5	CALCIFICAÇÃO E SUA INFLUÊNCIA NO TRATAMENTO ENDOVASCULAR	65
5.6	TIPO DE RECANALIZAÇÃO – INTRALUMINAL OU SUBINTIMAL	66
5.7	TAXA DE PERVIDADE PRIMARIA	67
5.8	IMPORTÂNCIA BALÃO FARMACOLÓGICO.....	67

5.9	SEGURANÇA DA TERAPIA ANTIPROLIFERATIVA COM PACLITAXEL.....	68
5.10	SUCESSO HEMODINÂMICO.....	68
5.11	SUCESSO CLÍNICO.....	69
5.12	EFICÁCIA CLÍNICA E PERVIDADE PRIMÁRIA.....	71
6	LIMITAÇÕES.....	74
7	CONCLUSÕES.....	76
8	ANEXOS.....	78
8.1	ANEXO A - PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA.....	78
8.2	ANEXO C – FORMULÁRIO DE SOLICITAÇÃO DE MATERIAL.....	107
8.3	ANEXO D – <i>TRACKING</i> DE FORNECIMENTO DE MATERIAL.....	109
8.4	ANEXO E – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	111
8.5	ANEXO F – FICHA DE IDENTIFICAÇÃO PARA INSCRIÇÃO.....	115
8.6	ANEXO G - TROCA DE INVESTIGADOR PRINCIPAL.....	139
9	REFERÊNCIAS.....	141

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CI	Claudicação Intermitente
DAOP	Doença Arterial Obstrutiva Periférica
ICM	Isquemia crítica de membro
AFS	artéria femoral superficial
SUS	Sistema Único de Saúde
RLA	revascularização da lesão alvo
RVA	revascularização do vaso alvo
TLR	<i>Target Lesion Revascularization</i>
USP-IDPC	Universidade de São Paulo – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
IDPC	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
AAS	Ácido acetil salicílico
PTX	Paclitaxel
ATP	Angioplastia transluminal percutânea
ASN	Angioplastia com stent de nitinol
ITB	Índice tornozelo-braquial
UI	Unidades Internacionais
IC	Intervalo de confiança
SPSS	statistical package for the social sciences
TASC	Transatlantic Inter-Society Consensus
cm	centímetros
m	metros

mm	milímetros
mm ²	milímetro quadrado
mg	miligramas
µg/mm ²	microgramas por milímetro quadrado
±	mais ou menos
>	maior que
<	menor que
%	percentual
°	graus
®	marca registrada
™	<i>“Trade Mark”</i>
=	igual
≥	maior ou igual a
≤	menor ou igual a

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

FIGURA 1 - STENT DE NITINOL ESPIRALADO UTILIZADO POR DOTTER – ANTES E APÓS EXPANSÃO TÉRMICA	10
FIGURA 2 - FLUXOGRAMA DE RANDOMIZAÇÃO E ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES NO ESTUDO	35
FIGURA 3 - CURVA DE SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE PERDA DE PERVEDADE.	54
GRÁFICO 1 - ITB NO SEGMENTO DE 12 MESES.....	57
GRÁFICO 2 - EVOLUÇÃO DOS PACIENTES (%) QUANTO A CATEGORIA NA CLASSIFICAÇÃO DE RUTHERFORD DURANTE O ACOMPANHAMENTO.	59

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CLASSIFICAÇÃO DAOP.	4
TABELA 2 - TAXAS DE SUCESSO IMEDIATO E PERVIDADE EM ANGIOPLASTIAS COM BALÃO CONVENCIONAL.	6
TABELA 3 - RESUMO DOS ESTUDOS UTILIZANDO WALLSTENT E PALMAZ STENT PARA TRATAMENTO DE LESÕES DE ARTÉRIA FEMORAL SUPERFICIAL.	8
TABELA 4 - DADOS DEMOGRÁFICOS NA POPULAÇÃO ESTUDADA.	36
TABELA 5 - ANTECEDENTES PESSOAIS E FATORES DE RISCO PARA DOENÇA VASCULAR PERIFÉRICA NOS GRUPOS.	37
TABELA 6 - MEDICAÇÕES EM USO.	39
TABELA 7 - CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DA DOENÇA VASCULAR PERIFÉRICA NOS GRUPOS.	40
TABELA 8 - CLASSIFICAÇÃO ANATÔMICA/ANGIOGRÁFICA NOS GRUPOS.	41
TABELA 9 - DADOS DO PROCEDIMENTO INTERVENCIÓNISTA.	43
TABELA 10 - DADOS DO PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO E TRATAMENTO PRÉVIO DE LESÃO EM TERRITÓRIO PROXIMAL.	46
TABELA 11 - DADOS DO RETORNO DE TRÊS MESES.	48
TABELA 12 - DADOS DO RETORNO DE SEIS MESES.	49
TABELA 13 - DADOS DO RETORNO DE 12 MESES.	51
TABELA 14 - RAZÕES DE CHANCES DE PERVIDADE AO FINAL DE 12 MESES.	55
TABELA 15 - MÉDIA E DESVIO PADRÃO DO ITB.	57
TABELA 16 - MÉDIAS ESTIMADAS E COMPARAÇÕES PARA ITB E RUTHERFORD.	58

RESUMO

Rodrigues, TO. *Angioplastia com balão farmacológico versus implante de stent de nitinol na artéria femoral superficial* [tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São Paulo; 2021.

A superioridade da angioplastia com implante de stent autoexpansível de nitinol sobre a angioplastia com balão convencional para o tratamento das lesões oclusivas fêmoro-poplíteas está bem definida. Por outro lado, o uso de balões farmacológicos se mostrou seguro e eficaz quando comparado aos resultados da angioplastia com balão convencional. O propósito deste estudo foi avaliar se os resultados do tratamento percutâneo com balão farmacológico são não inferiores em relação ao implante de stent autoexpansível de nitinol, no território fêmoro-poplíteo, analisando a taxa de perviedade primária ao longo de um ano, por meio do ultrassom com doppler colorido. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, unicêntrico, simples-cego, de não-inferioridade realizado em centro de referência para doenças cardiovasculares no Estado de São Paulo. Foram randomizados 85 pacientes portadores doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) sintomática – Classificação de Rutherford Categoria 3 ou superior – com documentação angiográfica de obstrução superior a 70% ou oclusão, localizada nas artérias femoral superficial e/ ou poplíteia proximal de até 15 cm de extensão, distribuídos aleatoriamente em dois grupos, numa proporção de 1:1 para o tratamento endovascular através de angioplastia com stent de nitinol ou balão farmacológico. O objetivo primário do estudo foi avaliar a taxa de perviedade primária, definida como a ausência combinada de revascularização da lesão-alvo (*Target Lesion Revascularization*), reestenose > 50% ao ultrassom com Doppler. A prevalência de oclusão observada na amostra foi de 71,4% e o implante de stent de resgate pós angioplastia foi necessário em 16,7% desses casos. Para o estudo

estabelecemos uma margem de não inferioridade de -10%, ao final de 12 meses a taxa de perviidade foi de 89,7% no grupo balão farmacológico e 80,0% no grupo stent de nitinol (diferença entre os grupos de 9,7%, intervalo de confiança de 95%, para teste unicaudal: -8.42% a 27.91%; $p=0,007$) ou seja, não-inferioridade demonstrada. A taxa de mortalidade geral e de amputações maiores foram baixas, sendo respectivamente de 4,7% e 1,17%. O uso do balão farmacológico com Paclitaxel demonstrou ser não inferior ao implante de stent autoexpansível em nitinol para intervenções fêmoro-poplíteas nas lesões obstrutivas de até 15 cm de comprimento.

Descritores: Artéria Femoral/patologia; Stents Metálicos Autoexpansíveis; Aterosclerose; angioplastia transluminal percutânea; Paclitaxel.

SUMMARY

Rodrigues, TO. *Drug-coated balloon angioplasty versus nitinol stent in the superficial femoral artery* [thesis]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São Paulo; 2021.

The superiority of angioplasty with bare nitinol stents over plain old balloon angioplasty for the treatment of occlusive femoropopliteal lesions is well documented. On the other hand, the use of drug-coated balloons proved to be safe and effective when compared to plain old balloon angioplasty. The purpose of this study was to evaluate the results of percutaneous treatment with drug-eluting balloon is non-inferior to implantation of a bare nitinol stents in the femoropopliteal territory, analyzing the rate of primary patency over a year on color Doppler ultrasound. This is a randomized, single-centre, single-blind, non-inferiority clinical trial carried out at a referral center for cardiovascular disease in the State of São Paulo. Eighty-five patients with symptomatic peripheral artery disease - Rutherford classification Category 3 or higher - with angiographic documentation of greater than 70% obstruction or total occlusion located in the superficial femoral artery and / or proximal popliteal, up to 15 cm in length, were randomly divided into two groups, in a 1:1 ratio for endovascular treatment through angioplasty with nitinol stent or drug-coated balloon. The primary efficacy endpoint comprised the patency rate, defined as the combined absence of target lesion revascularization (TLR) and restenosis above 50% at postoperative duplex scanning. Total occlusion was observed in 71.4% of the treated lesions, and provisional stenting was performed in 16.7% of those cases. We evaluated the hypothesis of drug-coated balloon non-inferiority in relation to bare nitinol stent, with a margin of -10% at 12 months. Primary patency was 80% in the bare nitinol stent group and 89.7% in the

drug-coated balloon group (difference: 9.7% [one-sided lower bound of the 95% CI: -8.42% to 27.91%]; non-inferiority P value of 0.007). The overall death rate was 4.7%, and the major amputation rate was 1.17%. The use of drug-coated balloons was demonstrated to be non-inferior to the implantation of bare nitinol stents for femoropopliteal interventions in lesions up to 15 cm in length.

Keywords: Femoral Artery/pathology; Self-expanding Metallic Stents; Atherosclerosis; percutaneous transluminal angioplasty; Paclitaxel.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A aterosclerose é uma doença sistêmica caracterizada pela deposição crônica subendotelial de lipoproteínas na parede arterial, desencadeando uma resposta inflamatória local. Este processo se inicia na adolescência e, com o avançar da idade e associação a fatores genéticos e adquiridos, leva às manifestações clínicas da doença aterosclerótica^{1,2}.

A doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) é uma das possíveis manifestações da aterosclerose, podendo ser definida como o estreitamento luminal arterial progressivo, levando à diminuição gradativa de fluxo da aorta e seus ramos. A grande maioria dos pacientes com DAOP é assintomática, porém suas manifestações clínicas, quando presentes, são causa importante de diminuição da qualidade de vida, podendo levar à amputação ou mesmo à morte³.

A prevalência da DAOP aumenta consideravelmente com a idade da população estudada. Selvin *et al.* estimou uma prevalência de 4,3% desta doença na população americana, em indivíduos acima de 40 anos, chegando a 14,5% em indivíduos acima de 70 anos, em ambos os sexos⁴.

No Brasil, os dados relacionados à prevalência da DAOP são escassos, sendo restritos a pequenas amostras. Em um dos maiores levantamentos realizados sobre este assunto em nosso país, Makdisse *et al.*, em estudo de corte transversal multicêntrico, com amostra estratificada em 72 cidades das cinco regiões brasileiras, verificou uma prevalência de 10,5%, apresentando associação positiva entre a DAOP e a faixa etária⁵.

No período de 2000 a 2010, verificou-se um aumento de 28,6% na prevalência da DAOP nos países em desenvolvimento, comparado a um aumento de 13% nos países desenvolvidos. Foi identificado ainda que 69,7% dos casos estavam

concentrados nos países de mais baixa renda. O impacto econômico que isso provoca e continuará provocando encontra-se na casa dos bilhões de dólares⁶.

Os fatores de risco para DAOP são aqueles associados à presença da aterosclerose, sendo os principais e amplamente estudados o tabagismo, *Diabetes Mellitus*, dislipidemia, hipertensão arterial e idade avançada, embora outros fatores e marcadores inflamatórios também sejam conhecidos, como a insuficiência renal crônica, raça negra não hispânica e níveis elevados de homocisteína, proteína C reativa, apolipoproteína B-100, fibrinogênio, entre outros⁷⁻¹¹.

A história natural do portador de DAOP é caracterizada pelo risco aumentado de eventos isquêmicos coronarianos e cerebrovasculares, sendo estas as principais causas de morte entre estes pacientes¹². Estima-se que 30% a 50% destes indivíduos apresentem doença coronariana e 15% a 25% apresentem doença carotídea associadas.

Apesar de muitas vezes assintomática¹³, a DAOP tem caráter progressivo, podendo, em sua evolução levar ao desenvolvimento de claudicação intermitente (CI) ou mesmo à isquemia crítica de membro (ICM), a depender do grau de obstrução arterial e nível de demanda metabólica do membro acometido.

A CI é sintoma inicial da DAOP em 10 a 35% dos pacientes acometidos, podendo ser definida como dor muscular progressiva provocada por exercício, que cessa no repouso e que pode ser reproduzida. Normalmente, acomete os grupos musculares de panturrilha, coxa e glúteos, dependendo da extensão do acometimento arterial. O diagnóstico diferencial deve ser realizado a fim de excluir condições de origem ortopédica e neurológica^{14,15}.

A ICM pode ser definida como a presença de dor isquêmica de repouso ou lesão trófica na presença de diminuição do fluxo sanguíneo para o membro afetado. É considerada por muitos como o estágio final da DAOP¹⁶. Clinicamente o quadro de isquemia crônica de membro classicamente é classificada nas categorias conforme

Rutherford (1999), sendo de extrema importância tanto para o tratamento quanto para o prognóstico (Tabela 1).

Tabela 1 - Classificação DAOP.

Classificação de Rutherford		
Grau	Categoria	Descrição clínica
0	0	Assintomático
I	1	Claudicação leve
I	2	Claudicação Moderada 2 a \geq 100 m / 2 b < 100 m
I	3	Claudicação severa ou limitante
II	4	Dor isquêmica de repouso
III	5	Úlcera com perda tecidual menor, gangrena localizada
III	6	Úlcera com perda tecidual maior, gangrena franca, além do nível dos metatarsos

FONTE: Adaptação de Rutherford RB. *The definition of critical limb ischemia: advantages and limitations*. In: Branchereau A.; Critical limb Ischemia. Futura; 1999. P1-9

Apesar de serem duas manifestações da mesma doença, a CI e a ICM têm histórias naturais bastante diferentes. Pacientes com CI tendem a ter o quadro clínico estabilizado após início do tratamento clínico e controle dos fatores de risco, principalmente pela adaptação metabólica anaeróbica dos músculos afetados¹⁷, com sua evolução é desfavorável em menos de um quarto dos casos, e apenas uma pequena porcentagem evolui para amputação.

Pacientes com ICM têm evolução mais dramática, com alta morbidade, chegando a 30% de amputação e 25% de mortalidade em um ano¹⁴. Seu tratamento deve ser individualizado e se baseia na expectativa de vida do indivíduo, *status* funcional do membro afetado, anatomia da doença oclusiva e no risco cirúrgico do paciente¹⁸.

O segmento fêmoro-poplíteo é de especial interesse nos pacientes portadores de DAOP pois mais da metade¹⁹ desses pacientes apresentam lesão na artéria femoral superficial (AFS). A outra metade é dividida entre o território aorto-ilíaco e infragenicular.

A AFS sempre esteve em evidência na especialidade de Cirurgia Vascular por ser a artéria periférica mais longa do organismo, sendo frequentemente acometida pela doença aterosclerótica e com uma localização que permite seu fácil acesso cirúrgico ou percutâneo.

O tratamento das obstruções nesse segmento se iniciou pelos enxertos cirúrgicos com veia autóloga, que atingem perviidade de até 76% em 5 anos¹⁴. Ainda hoje, este é considerado o método de revascularização mais durável e de referência para comparações com outros métodos que surgiram posteriormente.

Os pioneiros no tratamento endoluminal no território fêmoro-poplíteo foram Dotter e Judkins que publicaram em 1964, uma série de casos de angioplastia percutânea, abordando as artérias por via percutânea seguindo o método descrito por Seldinger^{20,21}.

Nesta técnica as lesões eram ultrapassadas por cateteres coaxiais de diâmetros progressivos de Teflon promovendo a sua dilatação. Tais procedimentos continuaram sendo realizados por Dotter, e se popularizaram, inicialmente, mais na Europa que nos Estados Unidos. Em 1977, cerca de 1800 casos haviam sido reportados por esta técnica, em vários serviços ao redor do mundo.

A partir deste conceito, Andreas Grüntzig desenvolveu balões de angioplastia feitos de polivinil, popularizando o tratamento endovascular²². A força radial aplicada localmente pelos balões atingia melhores resultados e menores índices de complicações que os cateteres dilatadores até então utilizados. Além disso, o polivinil, por ser um material pouco deformável, permitia que balões fossem insuflados a até 5 atmosferas de pressão, atingindo diâmetros conhecidos e pré-determinados.

Até 1980, Gruntzig já havia tratado 600 casos de obstruções fêmoro-poplíteas com seu cateter-balão, atingindo taxa de sucesso imediato de 84% e perviedade em três anos de 70%²³. Nesta década, houve o aperfeiçoamento da produção e do desenvolvimento de materiais para a realização de angioplastias, com o surgimento de novos modelos e tamanhos de balões. Além disso, diversas publicações científicas a respeito do tema fizeram com que a angioplastia com balão assumisse um papel importante na terapêutica da doença obstrutiva fêmoro-poplíteia²⁴.

Estas publicações (Tabela 2) demonstravam séries de casos²⁵⁻³¹ nas quais observava-se taxas de sucesso imediato maiores que 80%, perviedade em um ano de até 89% e perviedade em 60 meses de até 61%.

Tabela 2 - Taxas de sucesso imediato e perviedade em angioplastias com balão convencional.

Autores, ano	N	Sucesso imediato	Perviedade em 12 meses	Perviedade a longo prazo
Greenfield <i>et al.</i>, 1980²⁵	64 casos	81%	89%	84% (36 meses)
Probst <i>et al.</i>, 1983²⁶	57 pacientes	-	-	70% (48 meses)
Gallino <i>et al.</i>, 1984²⁷	329 casos	87%	61%	58% (60 meses)
Johnston <i>et al.</i>, 1987²⁸	984 casos	88,6%	65%	48% (60 meses)
Jeans <i>et al.</i>, 1990²⁹	64 pacientes	81%	-	61% (60 meses)
Matsi <i>et al.</i>, 1994³⁰	106 pacientes	89%	47%	42% (48 meses)

Golledge et al., 1999³¹	74 pacientes	91%	58%	-
---	--------------	-----	-----	---

Estas altas taxas de sucesso primário e a baixa incidência de complicações tornaram o método cada vez mais atrativo, principalmente para pacientes claudicantes, com baixa chance de sucesso com cirurgia convencional, risco cirúrgico elevado e/ou portadores de lesões curtas.

Ao longo dos anos, com o aumento da experiência e domínio das técnicas endovasculares, lesões mais complexas e longas passaram a ser tratadas, reduzindo, assim, a taxa de perviedade.

A diminuição das taxas de sucesso está relacionada ao próprio procedimento: descobriu-se que após a ruptura da placa aterosclerótica pelo balão, inicia-se um processo inflamatório e de proliferação celular na parede arterial que pode levar a reestenose. Além disso, o estiramento das camadas de fibras conectivas da artéria pode provocar ao seu recolhimento elástico.

Assim, para evitar este fenômeno, surgiu a ideia de implantar um dispositivo que mantivesse a parede da artéria aberta. Dotter, em 1969, publicou o primeiro trabalho envolvendo este conceito, no qual descreveu o implante de dispositivo para sustentação da parede após a dilatação em artérias periféricas de cães³².

Posteriormente, Puel e Palmaz desenvolveram pesquisas com dispositivos metálicos autoexpansíveis e balão-expansíveis utilizadas em artérias caninas, que deram origem ao Wallstent e o Palmaz *stent*, respectivamente^{33,34}.

Os *stents* balão expansíveis de aço inoxidável foram os primeiros a ser utilizados no território fêmoro-poplíteo para tratamento de lesões curtas. Entretanto, apesar dos bons resultados iniciais, estudos randomizados não conseguiram demonstrar sua superioridade em relação ao balão convencional^{35,36}. Assim, ficaram relegados aos casos de angioplastia com balão que apresentassem sucesso parcial³⁷.

Nas lesões longas do território fêmoro-poplíteo, os resultados da angioplastia com balão eram ainda menos duráveis, tornando, mais uma vez, a ideia do stent atrativa. Entretanto, a utilização do Palmaz® *stent* e, posteriormente o uso dos *stents* autoexpansíveis de elgiloy® (liga metálica de Cobalto-Cromo-Níquel-Molibdênio) Wallstent™, para tratamento destas lesões, mostraram resultados insatisfatórios (Tabela 3).

A inexistência de *stents* longos o suficiente obrigando o uso de dois ou mais próteses para a cobertura das lesões e a baixa resistência às forças de compressão e torção podem ser consideradas as causas para o insucesso no tratamento da artéria femoral superficial ³⁸.

Tabela 3 - Resumo dos estudos utilizando Wallstent e Palmaz stent para tratamento de lesões de artéria femoral superficial.

Autor	Tipo de Stent*	N	% oclusões	Extensão da lesão	Reestenose	Perviedade Primária	Perviedade Secundária
White <i>et al.</i>	W	32	47%	3,7cm	28%	75%	93%
Henry <i>et al.</i>	P	126	33%	3,8cm	13%	81%	96%
Martin <i>et al.</i>	W	90	35%	5,7cm	22%	61%	84%
Saproval <i>et al.</i>	W	22	90%	6,2cm	24%	49%	67%
Rousseau <i>et al.</i>	W	40	30%	6,2cm	10%	68%	76%
Bergeron <i>et al.</i>	P	42	57%	7,6cm	19%	81%	89%
Do-Dai-Do <i>et al.</i>	W	26	100%	8,6cm	38%	59%	69%
Zollikofer <i>et al.</i>	W	15	80%	13,5cm	43%	29%	43%
Gray <i>et al.</i>	P, W	57	89%	16,5cm	39%	22%	46%

Total	450	62%	8,0cm	26%	58%	73%
--------------	-----	-----	-------	-----	-----	-----

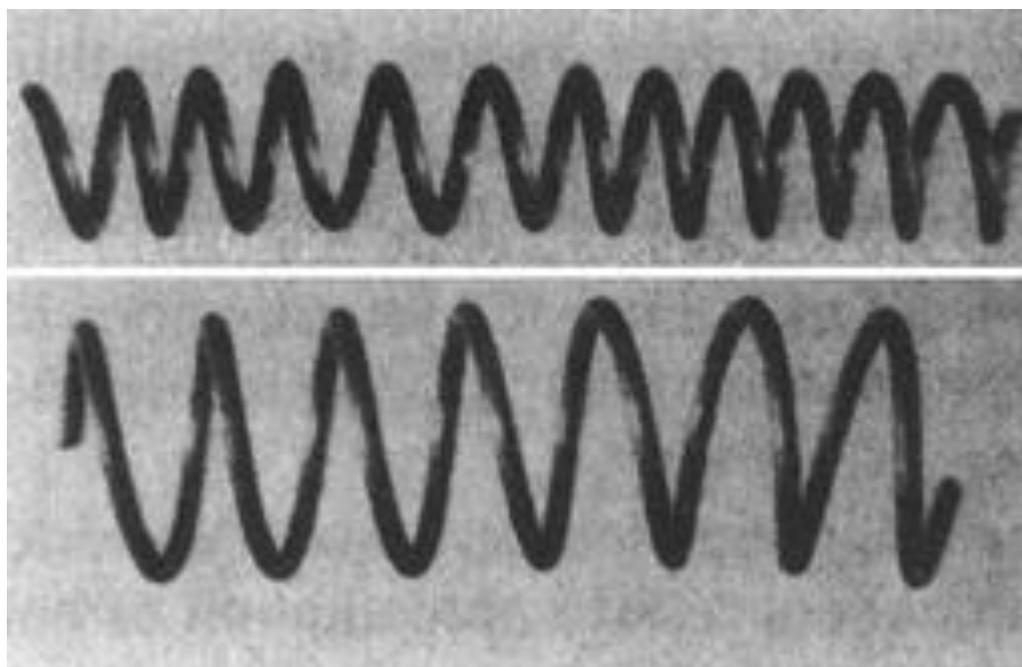
Os estudos são listados em ordem crescente de extensão da lesão, com perviedade relatadas em 12 meses, exceto para Zollikofer et al. que está em 20 meses de acompanhamento.

FONTE: Gray et al.³⁸

*W: Wallstet; P: Palmaz stent

Sendo assim, sem encontrar uma alternativa satisfatória ao uso dos balões de angioplastia e com os stents disponíveis sendo utilizados somente em casos de insucesso, o tratamento da doença arterial fêmoro-poplítea permaneceu sem novos avanços até a chegada dos stents de nitinol. Nitinol é a denominação que se dá à liga metálica de Níquel e Titânio, que tem características que a tornam ideal para a confecção de stents: memória térmica, elasticidade, resistência a dobras e biocompatibilidade. O desenvolvimento de stents com estas características modificou, mais uma vez, o tratamento da DAOP no território fêmoro-poplíteo, obtendo resultados semelhantes ao tratamento com *by-pass* cirúrgico com prótese, em relação a perviedade em 24 meses³⁹.

A evolução do desenho da estrutura dos *stents* de nitinol está intimamente relacionada ao desenvolvimento e domínio do próprio material. O primeiro *stent* de nitinol, como o usado por Dotter, era apenas um fio de nitinol espiralado, semelhante a uma mola (Figura 1). Posteriormente, o mesmo fio de nitinol passou a ser entrelaçado, dando origem a malhas mais complexas. Com o aprimoramento da tecnologia, surgiram os cortes a *laser* utilizando, inicialmente, folhas de nitinol e, posteriormente, tubos de nitinol, além da introdução do eletropolimento, possibilitou reduzir espessura do dispositivo, conferindo ao material uma melhor performance⁴⁰.



FONTE: Stoeckel *et al.*⁴⁰

Figura 1 - Stent de nitinol espiralado utilizado por Dotter – antes e após expansão térmica

As características promissoras do nitinol, associadas ao desenvolvimento estrutural dos stents, fizeram com que seu uso se popularizasse, especialmente após a publicação do TASC II¹⁴ recomendando o tratamento endovascular para lesões fêmoro-poplíteas de até 10 cm de extensão. Alguns estudos atestaram a superioridade da angioplastia com stents autoexpansíveis de nitinol sobre a angioplastia convencional com balão no território fêmoro-poplíteo. Schillinger *et al.* randomizaram 104 pacientes com lesões fêmoro-poplíteas maiores que 3cm de extensão, para tratamento com stent de nitinol ou balão convencional (média de 13cm no grupo stent e 12cm no grupo balão), encontrando taxa de reestenose em 12 meses de 63% no grupo balão e 37% no grupo stent ($p=0,01$)⁴¹. O mesmo pesquisador, em 2007, publicou a mesma série com acompanhamento de 24 meses, mostrando o

benefício sustentado do uso do stent de nitinol⁴². Dick *et al.* também mostraram benefício do uso do stent de nitinol em lesões de extensão intermediária (média de 8cm), quando comparado com o uso de balão convencional, evidenciando taxas de reestenose em um ano de 34,4% e 61,1%, respectivamente⁴³. Laird *et al.* encontraram taxa de perviedade primária de 81,5% no grupo stent de nitinol *versus* 36,7% no grupo de balão convencional, randomizando 206 pacientes com lesões fêmoro-poplíteas de até 15cm⁴⁴.

No entanto, estudos que tenham demonstrado a perviedade desses stents em longo prazo ainda são escassos e, em lesões curtas, a angioplastia com balão apresenta resultados semelhantes. Krankenberg *et al.*, em estudo randomizado comparando stent de nitinol e balão convencional em lesões de até 10 cm de extensão (média de 4,5cm nos dois grupos), não foi capaz de mostrar diferença na taxa de reestenose em 12 meses entre os dois grupos⁴⁵. Em duas meta-análises apresentadas por Mwipatayi *et al.* e Kasapis *et al.*, não foram encontradas diferenças na perviedade em um ano, quando comparados stent ou balão convencional para tratamento de lesões curtas fêmoro-poplíteas^{46,47}. Nguyen *et al.*, em estudo retrospectivo com 824 vasos tratados por stent de nitinol ou balão convencional, mostraram melhores resultados no uso de stents em pacientes com lesões mais longas e complexas (TASC II C e D), enquanto, para tratamento de lesões mais curtas (TASC II A e B), não houve diferença entre os grupos. Entretanto, apesar dos melhores resultados em lesões mais complexas, o uso de stents não se traduziu em maior taxa de salvamento de membro⁴⁸. Armstrong *et al.* publicaram resultados semelhantes em 2014, mostrando melhores resultados a favor do uso de stents somente em lesões longas (>15cm). No grupo com lesões curtas (<15m – média de 9,3cm), não houve diferença na perviedade em um ano, comparando o uso de stent de nitinol com o balão convencional⁴⁹.

Parece que a extensão da lesão e a presença e oclusão têm papel fundamental na escolha do tratamento endovascular das lesões fêmoro-poplíteas. Nota-se que, em lesões de extensão intermediária ou longa, o uso de stents traz resultados clinicamente e angiograficamente superiores, enquanto, em lesões curtas, seus resultados são equivalentes aos balões convencionais. Entretanto, a presença de um arcabouço metálico – por mais moderno que seja – no interior de uma artéria submetida a grandes forças de compressão, torção e flexão, tende a levar este material à fadiga, além de ser um corpo estranho perene no interior da artéria, ativando continuamente a resposta inflamatória e, conseqüentemente, podendo provocar a reestenose. A taxa de fratura dos stents de última geração, apesar de ser baixa, não pode ser ignorada.

Com o objetivo de melhorar os resultados obtidos com os stents convencionais e tentando trazer para o território fêmoro-poplíteo os resultados obtidos no território coronariano⁵⁰, foram introduzidos os stents eluídos em drogas antiproliferativas. O Everolimus é um agente terapêutico originalmente desenvolvido para a prevenção da rejeição de órgãos transplantados e inibição de crescimento tumoral, sendo efetivo também em inibir a proliferação muscular lisa em modelos animais⁵¹. Já o Paclitaxel (PTX) é um antineoplásico lipofílico potente que, em pequenas concentrações, provoca inibição sustentada da proliferação e migração de células musculares lisas, diminuindo a hiperplasia intimal⁵². Entretanto, estudos que compararam stents eluídos em droga com stents convencionais no território periférico não mostraram diferenças significativas em seus resultados^{53,54}.

Em estudos publicados realizados com balões eluídos em drogas antiproliferativas como o PTX, observou-se boa segurança^{55,56} e melhor perviedade e diminuição da reestenose em comparação aos balões convencionais⁵⁷⁻⁶¹.

O primeiro balão com essa tecnologia a ser comercializado no Brasil foi o IN.PACT Admiral (*Invatec Technology Center GmbH* – Suíça), sob o registro

80202910054 na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Posteriormente outros dispositivos semelhantes foram introduzidos no mercado brasileiro, todos eles utilizando o PTX como droga antiproliferativa. Este balão utiliza a ureia, que tem propriedades hidrofílicas, como carreador para a molécula de Paclitaxel, proporcionando uma rápida absorção da medicação pela parede arterial através do contato direto. O que basicamente diferencia dos demais balões disponíveis no mercado hoje seria a concentração da droga por mm^2 (2 a $3,5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$) e o seu carreador [Ureia – IN.PACT®(Medtronic); Polissorbato e Sorbitol – Lutonix®(Bard); Polietilenoglicol - Stellarex®(Philips); Shellac (açúcar inerte) FreeWay®(EuroCor)].

Este balão utiliza a ureia, propriedade hidrofílica, como carreador para a molécula de Paclitaxel, o que proporciona uma rápida absorção da medicação pela parede arterial através do contato direto.

A possibilidade de alcançar boas taxas de sucesso imediato e de perviedade primária, sem deixar qualquer metal no interior da artéria, além de empregar uma droga que diminui a reestenose, torna essa opção sedutora na medida em que preserva o vaso para possíveis intervenções posteriores.

Não existe na literatura científica atual nenhum estudo randomizado que compare a angioplastia com utilização de balão farmacológico com stent autoexpansível de nitinol no território fêmoro-poplíteo.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

- Avaliar os resultados da angioplastia com balão farmacológico em comparação ao implante de stent autoexpansível de nitinol nas lesões obstrutivas do segmento fêmoro-poplíteo, em paciente com doença arterial obstrutiva periférica sintomática, analisando a taxa de perviedade em 12 meses avaliada pelo ultrassom com Doppler colorido.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar a incidência de eventos clínicos adversos (amputação, infarto agudo do miocárdio e óbito) em até 12 meses após a angioplastia.
- Comparar a eficácia clínica entre os dois métodos por meio da análise da melhora no Índice Tornozelo-Braquial e na Classificação de Rutherford, ao longo de 12 meses.

3 MÉTODO

3 MÉTODO

3.1 TIPO DO ESTUDO

Trata-se de ensaio clínico prospectivo randomizado, unicêntrico, simples-cego para avaliação de não inferioridade.

3.2 LOCAL DO ESTUDO

Foi realizado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), como objeto de tese de pós-graduação *Stricto Sensu* na área de Medicina/Tecnologia e Intervenção em Cardiologia, no programa da Universidade de São Paulo – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (USP-IDPC).

3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Pacientes acompanhados nos ambulatórios dos Setores de Cirurgia Vascular, Cirurgia Endovascular e Angiorradiologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

3.3.1 Aspectos éticos e legais

Esta investigação foi realizada de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki, tendo sido submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), sob o número 133.391, em 29 de outubro de 2012 (ANEXO A).

Este projeto atende aos requisitos das Resoluções 251/97, 292/99 e 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde/ Ministério da Saúde sobre Pesquisas Envolvendo Seres Humanos.

Foi também registrado e aprovado no *ClinicalTrials.gov*, sob o número NCT02212470.

Os balões farmacológicos utilizados neste estudo foram doados pela empresa fornecedora do material (*Medtronic Inc.- USA*) mediante contrato de doação para pesquisa (ANEXO B). Todos os balões farmacológicos foram previamente solicitados utilizando o Relatório de solicitação de Material (ANEXO C) e, após o seu uso, foram encaminhados à empresa o *Tracking* de fornecimento de material (ANEXO D), contendo as especificações do material usado. Os demais materiais utilizados no

estudo faziam parte do portfólio de materiais autorizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para uso no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

3.3.2 Critérios de inclusão

- Pacientes maiores de 18 anos, de ambos os sexos.
- Portadores de DAOP sintomática, presença de claudicação intermitente limitante (< 100 m), dor isquêmica de repouso ou lesão isquêmica (Classificação de Rutherford categoria 3 a 6).
- Documentação angiográfica de estenose maior ou igual a 70% ou oclusão da artéria femoral superficial e poplítea (segmento fêmoro-poplíteo), com extensão máxima de 15 cm, tendo início ao menos 1 cm abaixo da origem da artéria femoral profunda e até 1 cm acima da borda superior da patela.
- Escoamento arterial distal (*“runoff”*), apresentando, ao menos, uma artéria de perna permeável em todo o seu trajeto ou sem lesões significativas (menor ou igual a 50%).
- Termo de consentimento informado assinado.

3.3.3 Critérios de exclusão

- Mulher em idade fértil que não esteja em uso de método contraceptivo, gestante ou em período puerperal.

- Trombofilia conhecida.
- Distúrbio de coagulação.
- Paciente que se recuse a receber hemotransfusão.
- Presença de sangramento ativo ou recente de qualquer sítio.
- Doença renal ou hepática grave.
- Infarto do miocárdio ou acidente vascular encefálico nos últimos 30 dias.
- Contraindicação à terapia antiplaquetária.
- Hipersensibilidade conhecida à liga de níquel-titânio (nitinol), tântalo ou Paclitaxel.
- Hipersensibilidade severa ao contraste iodado.
- Isquemia aguda do membro
- Paciente hemodinamicamente instável.
- Aneurisma na artéria-alvo.
- *By-pass* cirúrgico ou angioplastia (com ou sem stent) prévia na artéria-alvo.
- Doença obstrutiva (estenose > 50%) do território aorto-iliaco ipsilateral à artéria-alvo (caso o território aorto-iliaco tenha sido previamente tratado com sucesso, o paciente poderá ser incluído).
- Perfuração, dissecação ou complicação que obriguem a utilização de outros dispositivos endovasculares (ex.: endopróteses, outros *stents*).
- Incapacidade de ultrapassar a lesão com o fio-guia.
- Paciente que esteja participando de estudo investigativo de outra droga ou dispositivo e que não tenha completado o período total de acompanhamento.
- Recusa do paciente ou seu representante legal em aceitar e assinar o termo de consentimento.

3.4 DEFINIÇÕES

3.4.1 Sucesso técnico

Definido como habilidade de cruzar a lesão-alvo com o fio guia e realizar seu tratamento, obtendo obstrução residual inferior a 30% após o implante do stent de nitinol ou angioplastia com balão farmacológico.

3.4.2 Revascularização de lesão-alvo

Foi considerada qualquer reintervenção realizada em área previamente tratada, estendendo-se por 5mm proximal ou distalmente, tendo como base a distância da bifurcação femoral e o tamanho do dispositivo utilizado, associada a presença reestenose ao ultrassom Doppler.

3.4.3 Taxa de perviedade primária

Definida como ausência combinada de Revascularização de Lesão Alvo (“*Target Lesion Revascularization*” – TLR), reestenose maior ou igual a 50% ao ultrassom com doppler colorido.

3.4.4 Revascularização de artéria-alvo

Qualquer intervenção para revascularização, endovascular ou cirúrgico, em outro segmento da artéria tratada.

3.4.5 Sucesso do procedimento

Combinação do sucesso técnico livre de complicações maiores (morte relacionada ao procedimento, amputação maior no membro tratado e RLA).

3.4.6 Sucesso clínico

Considerado quando houvesse melhora em pelo menos uma categoria na classificação de Rutherford durante o acompanhamento.

3.4.7 Sucesso hemodinâmico

Considerado quando houvesse durante o acompanhamento a melhora do ITB com incremento de pelo menos 0,1.

3.5 CONDUÇÃO DO ESTUDO

3.5.1 Avaliação clínica e angiográfica

Após confirmada a elegibilidade do paciente, foi explicado o objetivo do estudo, riscos, benefícios e possíveis complicações, havendo possibilidade de sanar dúvidas e fazer questionamentos antes do agendamento do procedimento. Daqueles que aceitaram participar do estudo foi colhida assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO E), este também revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa.

A anamnese, exame físico e todos os dados clínicos e angiográficos pertinentes foram registrados em protocolo padronizado (ANEXO F) no momento da admissão. Essa avaliação foi realizada sempre, ao menos, uma semana antes do agendamento do procedimento, assegurando que exames remanescentes pudessem ser solicitados, medicações pertinentes fossem iniciadas e o material para o procedimento solicitado.

A avaliação clínica foi realizada por meio da aquisição de dados antropométricos, anamnese, exame físico, história familiar de doença cardiovascular, história patológica pregressa e medicações em uso na triagem. Todos os pacientes estavam em uso de dupla antiagregação com ácido acetil salicílico (AAS) 100mg/dia e clopidogrel 75mg/dia ou ticlopidina 500mg/dia, associado ao uso de uma estatina, antes do procedimento. Caso não estivessem em uso, tais medicações foram iniciadas, ao menos, uma semana antes do procedimento. Todos os participantes tiveram o ITB aferido bem como alocados na classificação clínica de acordo com as Recomendações para classificação de Isquemia Crônica de membro inferior publicados por Rutherford⁶⁰.

3.5.2 Aferição do Índice Tornozelo Braquial

O ITB foi aferido pelo pesquisador principal no momento da admissão. O equipamento utilizado em todas as avaliações foi o sonar doppler vascular portátil modelo 841-A – *Parks Medical Eletronics, Inc. USA* – com transdutor de 8,2 MHz associado a esfigmomanômetro analógico com manguito de 10 a 12cm.

O exame se iniciou com o paciente em decúbito dorsal horizontal por no mínimo 5 minutos, em ambiente com temperatura > 20° C e posicionamento do manguito de

pressão de medida apropriada no braço direito, cerca de 3cm acima da prega ante cubital. O pulso braquial foi localizado com o transdutor posicionado sobre a artéria braquial direita, num ângulo de 45 a 60 graus de modo a proporcionar o som arterial o mais claro possível. O manguito, então, fora insuflado até a pressão correspondente à cessação do som. Se procede, então, a liberação gradual do manguito sendo a pressão sistólica considerada aquela correspondente ao primeiro som audível. O mesmo procedimento foi realizado no braço esquerdo, e a maior pressão sistólica encontrada entre os dois membros superiores foi a considerada para cálculo do ITB.

O manguito de pressão foi posicionado, então, sobre o tornozelo do paciente, cerca de 3 cm acima do maléolo medial do membro a ser submetido ao tratamento. Foram aferidas as pressões sistólicas da artéria pediosa e da artéria tibial posterior, sendo considerada aquela mais elevada para o cálculo do índice.

Após as medidas, o índice foi calculado utilizando como numerador a maior pressão encontrada no tornozelo e como denominador a maior pressão encontrada em um dos braços, conforme abaixo:

$$\text{ITB} = \frac{\text{Maior pressão no tornozelo (pediosa ou tibial posterior)}}{\text{Maior pressão nos braços}}$$

3.6 DETERMINAÇÃO DO TAMANHO DA AMOSTRA

Em uma série de casos utilizando o balão farmacológico IN.PACT Admiral (*Medtronic Inc., Frauenfeld, Switzerland*) para tratamento de 114 lesões fêmoro-poplíteas, Micari *et al.*⁵⁸ obtiveram taxa de perviedade primária em um ano de 83,7%. Em estudo retrospectivo apresentado no XXXVII Congresso Brasileiro de Cirurgia

Vascular no ano de 2007, analisando a perviedade de stents de nitinol implantados no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, foi encontrada perviedade primária de 65,3% em 12 meses.

Tomando como base estes dados, foi calculado um número mínimo de amostra de 42 pacientes por grupo, para um teste de hipótese monocaudal, com nível de significância de 5%, poder do teste de 80% e margem de não inferioridade de -10%. Os dados foram analisados conforme o princípio da “intenção de tratamento”.

3.7 RANDOMIZAÇÃO

Havendo a possibilidade inclusão do paciente no estudo, este era consultado quanto ao desejo de participar ou não do protocolo de estudo. Após explicar a finalidade da investigação, expor os riscos e benefícios, e esclarecer possíveis dúvidas, havendo concordância o paciente ou seu responsável legal assinava o consentimento esclarecido em 3 vias antes da intervenção. A randomização foi realizada de acordo com um sorteio em blocos pelo programa R Core Team, contemplando 42 pacientes para cada grupo do estudo. Foram geradas 85 fichas numeradas, colocadas em envelopes que eram lacrados por um segundo pesquisador. Estes envelopes eram sorteados aleatoriamente e abertos somente durante a intervenção, por integrante do serviço não envolvido diretamente na execução estudo, seguindo a ordem de inclusão dos pacientes na pesquisa.

Toda a equipe envolvida nas etapas do protocolo foi treinada para que o grupo de tratamento recebido não fosse revelado ao paciente.

3.8 PROCEDIMENTO

3.8.1 Classificação anatômica e angiográfica

A classificação anatômica e angiográfica foi realizada por meio de análise quantitativa da lesão à angiografia diagnóstica, utilizando como referência uma esfera metálica sólida de diâmetro conhecido – 2 centímetros – ou um cateter de diâmetro conhecido, para calibração do equipamento. Foi utilizado o equipamento de hemodinâmica Axiom Artis e *software* Syngo AXIOM-Artis VB31F, WinNT5.1, Service Pack 2, 2005 – Siemens AG, Berlin and Munchen. O grau de calcificação foi avaliado pelo pesquisador principal através de angiografia por subtração digital e fluoroscopia em projeção pósterio-anterior usando adaptação do sistema de pontuação de calcificação arterial periférica (Nenhum; Leve <180° e menos da metade do comprimento total da lesão; e grave > 180° em ambos os lados do vaso e mais da metade do comprimento total da lesão)⁵⁹.

3.8.2 Tratamento endovascular

Após análise da lesão a ser tratada, o stent autoexpansível de nitinol e o balão farmacológico indicados para o caso eram selecionados. Esses materiais estavam disponíveis na sala de hemodinâmica ao início do procedimento. A angioplastia se inicia pela punção da artéria femoral comum guiado por radioscopia e posicionamento de introdutor valvulado. A escolha da via de acesso, e do tipo e tamanho do introdutor,

se anterógrada ou retrógrada, introdutor curto ou bainha longa, dependeram da anatomia da lesão e das características físicas do paciente. Então, após angiografia e passagem do fio-guia hidrofílico através da lesão esse foi trocado por fio-guia extra suporte. Somente após este momento, era sorteado e aberto o envelope contendo a opção de tratamento que o paciente iria receber. Ao paciente não era informado o tipo de tratamento que estava recebendo – se stent autoexpansível ou balão farmacológico.

Todos os pacientes foram submetidos à heparinização sistêmica intravenosa (100UI/Kg de heparina não fracionada) após posicionamento do introdutor valvulado ou bainha introdutora. Os pacientes já estavam em uso de AAS, 100mg via oral por dia associado ao clopidogrel, 75mg via oral por dia, iniciados, no mínimo, 7 dias antes do procedimento. Caso não tivessem sido administrados previamente, era realizada dose de ataque com clopidogrel e AAS 300mg cada por via oral na manhã da internação. O clopidogrel foi mantido por, no mínimo, 30 dias após o procedimento e o AAS será mantido continuamente, juntamente com uma estatina.

3.8.3 Grupo stent

No tratamento com stent de nitinol, esse foi implantado cobrindo toda a lesão, respeitando-se uma margem livre de 10 mm, proximal e distalmente. O balão de acomodação foi insuflado somente na área coberta por stent, evitando-se acidentes de placa em área não protegida. A pré-dilatação da lesão alvo foi realizada com cateter balão semi-complacente Admiral Xtreme™ com diâmetro 1mm inferior ao da artéria tratada insuflado até a pressão nominal determinada pelo fabricante, por 2 minutos. As dimensões do stent dependeram da análise angiográfica quantitativa, sendo

optado por sobredimensionamento em 10 a 20% e extensão suficiente para cobrir toda a lesão. Já o balão de acomodação teve diâmetro o mais próximo possível do vaso tratado. O stent utilizado neste estudo foi o Complete SE – stent vascular autoexpansível de nitinol – Medtronic Inc. – USA. Trata-se de stent de nitinol eletropolido com desenho multissegmentado de conexões alternadas entre as células, favorecendo a flexibilidade e com quatro marcas de Tântalo nas extremidades para melhorar a visibilidade. Seu sistema de liberação por rotação e os três cateteres coaxiais da sua haste garantem mais precisão na liberação.

3.8.4 Grupo balão

No grupo randomizado para tratamento com BF, foi realizada pré-dilatação da lesão com balão convencional semi-complacente de diâmetro inferior (1 mm menor) ao diâmetro nominal da artéria-alvo, até a pressão nominal estipulada pelo fabricante, por 2 minutos. O balão convencional utilizado foi o Admiral Xtreme – Medtronic Inc. - USA, com sistema “*over-the-wire*” (sobre o fio-guia) compatível com guia 0,035” e superfície hidrofílica, facilitando a ultrapassagem das lesões.

Em seguida, foi realizada angioplastia com o BF de diâmetro equivalente ao diâmetro nominal da artéria-alvo, insuflado até a pressão nominal, por 3 minutos. O balão farmacológico utilizado foi o IN.PACT Admiral – *Medtronic Inc.* - USA, que tem estrutura semelhante ao balão convencional associada à cobertura de hidrofílica de ureia como carreadora do Paclitaxel, para rápida transferência do fármaco para a parede arterial.

O diâmetro da artéria-alvo dependeu da análise angiográfica quantitativa e a extensão dos balões cobrirá toda a extensão da lesão, mantendo-se margem de 10

mm, proximal e distalmente. O balão farmacológico foi utilizado somente uma vez. Caso ocorresse dissecação ou estenose persistente >50%, nova insuflação com o balão convencional foi realizada por mais 3 min. Se o resultado indesejado persistir, um ou mais stents de nitinol foram implantados.

3.9 ACOMPANHAMENTO

Os pacientes foram acompanhados por meio de consultas ambulatoriais realizadas após 3, 6 e 12 meses do procedimento, sendo convocados por contato telefônico. As avaliações foram realizadas por pesquisador associado, o qual não tinha acesso aos dados do procedimento nem ao tratamento recebido por cada paciente, por meio de anamnese, exame físico e medida do ITB. O ultrassom com doppler colorido foi realizado sempre pelo mesmo operador sendo o mais capacitado e experiente do serviço associado ao instituto.

3.9.1 Avaliação ultrassonográfica

Para a avaliação ultrassonográfica, foi utilizado o equipamento Logic P5 – GE - *General Electric Company* – com transdutor linear de 11MHz e/ou curvilíneo de 7MHz. O exame se iniciou com posicionamento do paciente em decúbito dorsal horizontal e exame ecográfico em modo B de todo o segmento fêmoro-poplíteo. Em seguida, o exame foi realizado em modo colorido, com doppler pulsado, aferindo a maior

velocidade sistólica e o padrão de onda na artéria femoral comum, artéria femoral profunda, artéria femoral superficial e, também, na artéria poplítea.

Ao examinador, foi informada, previamente, a distância da bifurcação até a área tratada, bem como, a extensão do material utilizado, possibilitando a análise apropriada do segmento-alvo. Caso tenha sido utilizado stent, foi realizada a aferição da velocidade em toda sua extensão à procura de pontos de obstrução ou oclusão. Caso tenha sido usado BF, toda a área correspondente à extensão do balão foi analisada em busca de obstrução ou oclusões.

Para avaliação do grau de obstrução, foi utilizado o índice de velocidade sistólica, dividindo-se o valor da velocidade no ponto de maior estenose pela velocidade no segmento prévio normal. Índices maiores de 2,0 indicam obstrução superior a 50%.

$$\text{Índice de Velocidade Sistólica} = \frac{\text{Velocidade no ponto de maior estenose}}{\text{Velocidade em segmento prévio normal}}$$

3.9.2 Tratamento das lesões identificadas no acompanhamento

Caso fosse encontrada uma obstrução significativa durante a condução do estudo e em qualquer momento do acompanhamento, o paciente era convocado para angiografia diagnóstica. Caso fosse confirmada a lesão, o paciente era submetido a tratamento apropriado, de acordo com o tipo de lesão.

Caso a nova lesão em questão se encontrasse fora da área previamente tratada, essa foi considerada e abordada como progressão da doença arterial periférica no

vaso-alvo, sendo indicado o tratamento, percutâneo ou cirúrgico, a depender das características encontradas na angiografia.

Caso a nova lesão em questão se encontrasse dentro da área previamente tratada, essa foi abordada como reestenose de lesão-alvo, ou seja, revascularização da lesão-alvo (RLA), sendo realizada angioplastia com balão e stent de resgate ou stent primário, a depender das características da lesão.

3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Variáveis quantitativas foram descritas por médias e desvios-padrão, medianas e quartis e valores mínimo e máximo na amostra. À exceção da idade, é preferível considerar a mediana e quartis para a descrição das variáveis quantitativas, devido à assimetria observada nas variáveis.

Para as variáveis categóricas, foi acrescentada a linha de totais nas tabelas somente nos casos em que algum dado estava faltando ou quando o total válido era diferente de 85. Nos demais o total da amostra foi 85. Para as variáveis quantitativas, foi acrescentada a linha de dados ausentes nos casos de ausência de informação.

Para as comparações entre os grupos, utilizamos testes de qui-quadrado para as variáveis qualitativas quando todos os valores esperados foram maiores ou iguais a cinco. Nos demais casos o teste utilizado foi o exato de *Fisher*. A idade foi comparada entre os grupos com teste *t de Student* para variâncias similares, o que foi verificado pelo teste F para variâncias. As demais variáveis quantitativas foram comparadas pelo teste de *Mann-Whitney*.

A comparação dos grupos quanto à perviedade ou investigação da relação entre outros fatores com a perviedade, utilizamos modelos de regressão logística

binária, com resultados apresentados por razões de chances de perviedade estimadas, intervalos de confiança e valores-p. Para a avaliação do tempo livre de perda de perviedade, utilizamos curvas de sobrevida e o teste de *Wilcoxon*.

A avaliação da classificação de Rutherford ao longo do tempo, consideramos modelos de equações de estimação generalizada com distribuição Poisson, ou seja, consideramos Rutherford como uma variável quantitativa discreta para esta comparação. Para a avaliação de ITB ao longo do tempo, utilizamos modelos de equações de estimação generalizada com distribuição *Tweedie*, dada a característica assimétrica da variável e a presença de zeros. Os resultados destes modelos foram apresentados por médias estimadas por momentos e por grupo, acompanhados dos valores-p para as comparações entre grupos dentro de um mesmo momento e entre momentos dentro de um mesmo grupo.

As análises foram feitas com o auxílio dos programas SPSS (SPSS Inc.) e R e considerando nível de significância 5%.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 FLUXOGRAMA DE SEGUIMENTO DOS PACIENTES RANDOMIZADOS

A Figura 2 ilustra o fluxograma de randomização dos pacientes incluídos no estudo. Foram incluídos oitenta e cinco pacientes entre outubro de 2014 e fevereiro de 2018. Destes, 43 (50,6%) foram randomizados para o grupo controle (stent de nitinol) e 42 (49,4%) para o grupo intervenção (balão farmacológico). Dos 85 pacientes randomizados 81 completaram o seguimento de 12 meses de estudo para análise do objetivo primário.

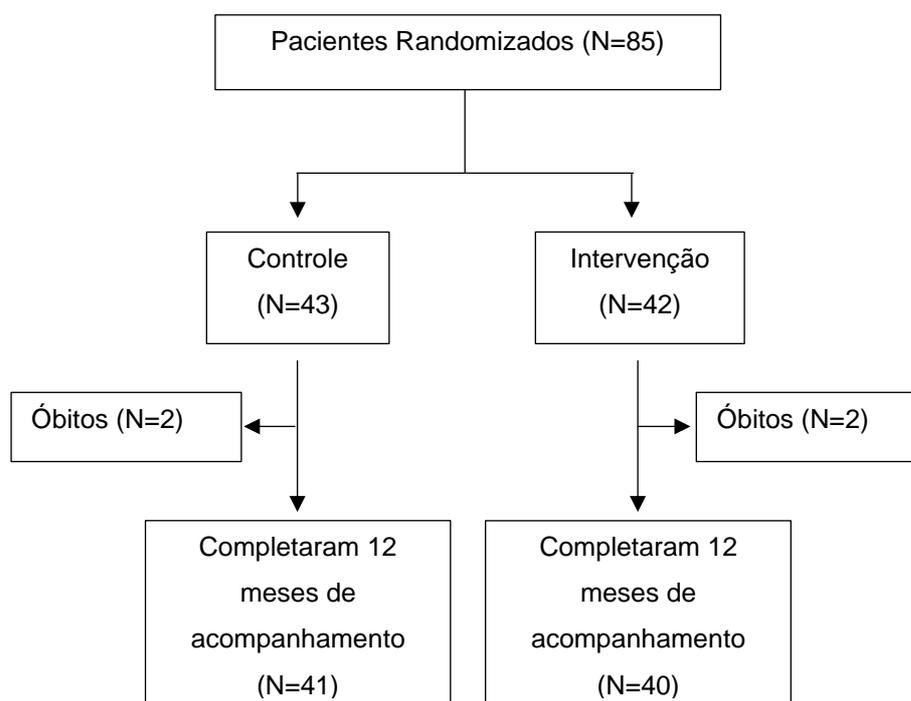


Figura 2 - Fluxograma de randomização e acompanhamento dos pacientes no estudo

4.2 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS

No grupo balão farmacológico, 38,1% eram mulheres, enquanto no grupo stent de nitinol esta proporção foi 46,5%. A idade média foi 64,5 anos nos dois grupos e não observamos evidências de diferenças entre os grupos quanto aos demais dados demográficos (Tabela 4). Quanto aos antecedentes pessoais, a população total do estudo, apresentava alto risco cardiovascular devido a prevalência de diabetes e ICM em mais de 50% dos casos. Foi observado evidências de maior taxa de revascularização do miocárdio no grupo stent, sendo que 20,9% haviam sido realizadas há mais de seis meses ($p=0,037$). Não houve evidências de diferenças quanto aos demais antecedentes considerados (Tabela 5), assim como quanto aos medicamentos em uso (Tabela 6).

Tabela 4 - Dados demográficos na população estudada.

	Grupo		Total	valor-p
	Balão farmacológico	Stent de nitinol		
Sexo				0,432
Feminino	16 (38,1%)	20 (46,5%)	36 (42,4%)	
Masculino	26 (61,9%)	23 (53,5%)	49 (57,6%)	
Idade (anos)				0,989
Média (desvio-padrão)	64,5 (8,4)	64,5 (9,1)	64,5 (8,7)	
Mediana (1ºquartil; 3ºquartil)	65,1 (61,0; 70,2)	63,7 (60,0; 71,5)	63,9 (60,3; 70,2)	
Mínimo - Máximo	43,6 - 82,8	42,4 - 83,0	42,4 - 83,0	
Peso (Kg)				0,216
Média (desvio-padrão)	75 (13)	72 (11)	73 (12)	
Mediana (1ºquartil; 3ºquartil)	75 (64; 84)	70 (65; 77)	70 (65; 80)	
Mínimo - Máximo	52 - 108	52 - 110	52 - 110	
Altura (m)				0,532
Média (desvio-padrão)	1,66 (0,08)	1,65 (0,07)	1,66 (0,08)	

Mediana (1ºquartil; 3ºquartil)	1,66 (1,62; 1,72)	1,66 (1,60; 1,70)	1,66 (1,60; 1,70)	
Mínimo - Máximo	1,40 - 1,85	1,52 - 1,80	1,40 - 1,85	
Índice de massa corpórea (Kg/m ²)				0,292
Média (desvio-padrão)	27,2 (4,0)	26,4 (4,2)	26,8 (4,1)	
Mediana (1ºquartil; 3ºquartil)	26,3 (24,2; 30,1)	26,3 (23,5; 28,3)	26,3 (23,7; 29,4)	
Mínimo - Máximo	19,1 - 36,1	19,6 - 39,4	19,1 - 39,4	
Creatinina				0,084
Média (desvio-padrão)	1,01 (0,25)	0,90 (0,21)	0,96 (0,23)	
Mediana (1ºquartil; 3ºquartil)	0,90 (0,80; 1,20)	0,90 (0,80; 1,00)	0,90 (0,80; 1,10)	
Mínimo - Máximo	0,60 - 1,60	0,50 - 1,40	0,50 - 1,60	
Clearance de Creatinina				0,442
Média (desvio-padrão)	78,0 (22,6)	82,4 (24,7)	80,3 (23,7)	
Mediana (1ºquartil; 3ºquartil)	77,5 (63,1; 89,2)	77,9 (61,8; 104,8)	77,9 (62,6; 96,4)	
Mínimo - Máximo	37,4 - 127,6	40,9 - 129,0	37,4 - 129,0	
Raça				0,054
Branca	14 (33,3%)	22 (51,2%)	36 (42,4%)	
Parda	22 (52,4%)	11 (25,6%)	33 (38,8%)	
Negra	6 (14,3%)	9 (20,9%)	15 (17,6%)	
Asiático	0 (0,0%)	1 (2,3%)	1 (1,2%)	

Tabela 5 - Antecedentes pessoais e fatores de risco para doença vascular periférica nos grupos.

	Grupo		Total	valor-p
	Balão farmacológico	Stent de nitinol		
História Familiar Doença Vascular				0,902
Não	24 (57,1%)	24 (55,8%)	48 (56,5%)	
Sim	18 (42,9%)	19 (44,2%)	37 (43,5%)	
HAS (Hipertensão Arterial Sistêmica)				0,615
Não	7 (16,7%)	9 (20,9%)	16 (18,8%)	
Sim-Medicado	35 (83,3%)	34 (79,1%)	69 (81,2%)	
Dislipidemia				0,535
Não	9 (21,4%)	12 (27,9%)	21 (24,7%)	

Sim-Medicado	33 (78,6%)	30 (69,8%)	63 (74,1%)	
Sim-Não medicado	0 (0,0%)	1 (2,3%)	1 (1,2%)	
Diabetes Melitus				0,925
Não	14 (33,3%)	16 (37,2%)	30 (35,3%)	
Sim-Insulino Dependente	15 (35,7%)	14 (32,6%)	29 (34,1%)	
Sim-Não Insulino Dependente	13 (31,0%)	13 (30,2%)	26 (30,6%)	
TBG (Tabagismo)				0,820
Não- nunca fumou	10 (23,8%)	11 (25,6%)	21 (24,7%)	
Não- Parou <=10 anos	12 (28,6%)	14 (32,6%)	26 (30,6%)	
Não - Parou >10 anos	8 (19,0%)	5 (11,6%)	13 (15,3%)	
Sim	12 (28,6%)	13 (30,2%)	25 (29,4%)	
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica				>0,99
Não	40 (95,2%)	41 (95,3%)	81 (95,3%)	
Sim - sem gravidade	2 (4,8%)	2 (4,7%)	4 (4,7%)	
IAM (Infarto Agudo do Miocárdio)				>0,99
Não	32 (76,2%)	32 (74,4%)	64 (75,3%)	
Sim <= 6meses	1 (2,4%)	1 (2,3%)	2 (2,4%)	
Sim >6meses	9 (21,4%)	10 (23,3%)	19 (22,4%)	
Angioplastia Coronariana				0,671
Não	34 (81,0%)	38 (88,4%)	72 (84,7%)	
Sim <= 6meses	1 (2,4%)	1 (2,3%)	2 (2,4%)	
Sim >6meses	7 (16,7%)	4 (9,3%)	11 (12,9%)	
Revascularização Miocárdica				0,037
Não	40 (95,2%)	33 (76,7%)	73 (85,9%)	
Sim <= 6meses	0 (0,0%)	1 (2,3%)	1 (1,2%)	
Sim >6meses	2 (4,8%)	9 (20,9%)	11 (12,9%)	
Insuficiência Cardíaca				0,494
Não	41 (97,6%)	43 (100,0%)	84 (98,8%)	
Sim -Medicado	1 (2,4%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	
IRC (Insuficiência Renal Crônica)				>0,99
Não	39 (95,1%)	40 (97,6%)	79 (96,3%)	
Sim-Não Dialítico	2 (4,9%)	1 (2,4%)	3 (3,7%)	
Total	41 (100,0%)	41 (100,0%)	82 (100,0%)	
Acidente Vascular Cerebral				>0,99
Não	40 (95,2%)	40 (93,0%)	80 (94,1%)	
Sim - Sem sequela	2 (4,8%)	3 (7,0%)	5 (5,9%)	

Outros				>0,99
Não	38 (92,7%)	40 (93,0%)	78 (92,9%)	
Sim	3 (7,3%)	3 (7,0%)	6 (7,1%)	
Total	41 (100,0%)	43 (100,0%)	84 (100,0%)	

Tabela 6 - Medicções em uso.

	Grupo		Total	valor-p
	Balão farmacológico	Stent de nitinol		
AAS				>0,99
Não	0 (0,0%)	1 (2,3%)	1 (1,2%)	
Sim	42 (100,0%)	42 (97,7%)	84 (98,8%)	
Clopidogrel				>0,99
Não	1 (2,4%)	1 (2,3%)	2 (2,4%)	
Sim	41 (97,6%)	42 (97,7%)	83 (97,6%)	
Outros antiplaquetários				0,676
Não	39 (92,9%)	41 (95,3%)	80 (94,1%)	
Sim	3 (7,1%)	2 (4,7%)	5 (5,9%)	
Anti HAS				0,958
Não	8 (19,0%)	8 (18,6%)	16 (18,8%)	
Sim	34 (81,0%)	35 (81,4%)	69 (81,2%)	
Hipoglicemiante				0,543
Insulina	13 (31,0%)	16 (37,2%)	29 (34,1%)	
hipoglicemiantes	29 (69,0%)	27 (62,8%)	56 (65,9%)	
Estatina/HIPOLIPD				0,068
Não	3 (7,1%)	9 (20,9%)	12 (14,1%)	
Sim	39 (92,9%)	34 (79,1%)	73 (85,9%)	
Outros medicamentos em uso				0,229
Não	38 (90,5%)	35 (81,4%)	73 (85,9%)	
Sim	4 (9,5%)	8 (18,6%)	12 (14,1%)	

Houve acometimento em 52,4% de membros inferiores direitos no grupo balão e em 58,1% de membros esquerdos no grupo STENT. O ITB mediano no grupo balão foi maior (0,62 x 0,56), sem evidência de diferença significativa ($p=0,058$). Na

classificação de Rutherford não houve evidência de diferença significativa ($p=0,57$) entre os dois grupos (Tabela 7).

Tabela 7 - Classificação clínica da doença vascular periférica nos grupos.

	Grupo		Total	valor-p
	Balão farmacológico	Stent de nitinol		
Membro Acometido				0,331
Direito	22 (52,4%)	18 (41,9%)	40 (47,1%)	
Esquerdo	20 (47,6%)	25 (58,1%)	45 (52,9%)	
ITB				0,058
Média (desvio-padrão)	0,64 (0,25)	0,50 (0,30)	0,57 (0,28)	
Artéria utilizada				0,483
TA	22 (53,7%)	15 (45,5%)	37 (50,0%)	
TP	19 (46,3%)	18 (54,5%)	37 (50,0%)	
Total	41 (100,0%)	33 (100,0%)	74 (100,0%)	
Classificação de Rutherford				0,157
3	22 (52,4%)	14 (32,6%)	36 (42,4%)	
4	3 (7,1%)	7 (16,3%)	10 (11,8%)	
5	17 (40,5%)	22 (51,2%)	39 (45,9%)	
Total	42 (100,0%)	43 (100,0%)	85 (100,0%)	

4.3 CARACTERÍSTICAS ANATÔMICAS E ANGIOGRÁFICAS

Quanto a classificação anatômica e angiográfica observamos uma extensão média de tratamento foi de $78,3 \pm 31$ mm no grupo balão e de $83,8 \pm 35$ mm no grupo stent ($p=0,42$), em relação as características das obstruções no grupo balão 28 (66,7%) eram oclusões e no grupo controle 32 (76,2%) sem diferença estatística

($p=0,33$). Em relação a classificação geral das lesões de acordo com *Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)*¹⁴ 68,2% ($n=58$) foram classificados como TASC B e 31,8% ($n=27$) como TASC A. Não houve evidência de diferença significativa no que diz respeito ao grau de calcificação das artérias ($p=0,90$), número de artérias distais pérvias ($p=0,30$) e “runoff score” ($p=0,06$) (Tabela 8).

Tabela 8 - Classificação anatômica/angiográfica nos grupos.

	Grupo		Total	valor-p
	Balão farmacológico	Stent de nitinol		
Distância da Bifurcação (mm)				0,655
Média (desvio-padrão)	184 (70)	188 (54)	186 (62)	
Mediana (1ºquartil; 3ºquartil)	200 (150; 240)	190 (160; 228)	199 (159; 232)	
Mínimo - Máximo	32 - 300	13 - 291	13 - 300	
Diâmetro proximal (mm)				0,021
Média (desvio-padrão)	5,3 (1,0)	4,8 (0,8)	5,1 (1,0)	
Mediana (1ºquartil; 3ºquartil)	5,3 (4,6; 6,0)	4,9 (4,1; 5,4)	5,2 (4,5; 5,7)	
Mínimo - Máximo	3,0 - 8,1	3,2 - 6,3	3,0 - 8,1	
Diâmetro Distal (mm)				0,111
Média (desvio-padrão)	5,2 (1,1)	4,8 (0,9)	5,0 (1,0)	
Mediana (1ºquartil; 3ºquartil)	5,1 (4,4; 5,9)	4,8 (4,3; 5,4)	5,0 (4,3; 5,6)	
Mínimo - Máximo	3,1 - 8,1	3,1 - 7,0	3,1 - 8,1	
Extensão total (mm)				0,420
Média (desvio-padrão)	78,3 (31,0)	83,8 (35,0)	81,0 (33,0)	
Mediana (1ºquartil; 3ºquartil)	89,0 (52,2; 100,0)	88,0 (67,8; 106,0)	88,0 (52,8; 100,7)	
Mínimo - Máximo	5,2 - 136,7	7,2 - 131,6	5,2 - 136,7se	
Oclusão				0,334
Sem oclusão	14 (33,3%)	10 (23,8%)	24 (28,6%)	
Oclusão	28 (66,7%)	32 (76,2%)	60 (71,4%)	
Grau de Calcificação				0,901
Nada	21 (50,0%)	19 (45,2%)	40 (47,6%)	
Moderada	15 (35,7%)	16 (38,1%)	31 (36,9%)	

Severa	6 (14,3%)	7 (16,7%)	13 (15,5%)	
Num. de Artérias de perna				0,309
Uma	7 (16,7%)	12 (28,6%)	19 (22,6%)	
Duas	14 (33,3%)	15 (35,7%)	29 (34,5%)	
Três	21 (50,0%)	15 (35,7%)	36 (42,9%)	
"runoff score"				0,061
Média (desvio-padrão)	3,4 (2,3)	4,4 (2,4)	3,9 (2,4)	
Mediana (1ºquartil; 3ºquartil)	3,8 (1,0; 6,0)	4,0 (3,0; 7,0)	4,0 (1,0; 6,0)	
Mínimo - Máximo	0,0 - 7,0	1,0 - 8,0	0,0 - 8,0	

4.4 CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DO PROCEDIMENTO

Os dados do procedimento são descritos na Tabela 9, em que observamos evidências de maior recanalização subintimal no grupo stent (19%) e intraluminal no grupo balão farmacológico (95,2%) com diferença estatística ($p=0,043$). O uso do balão para pós dilatação foi mais frequente no grupo stent, 74,4% dos casos, enquanto no grupo balão foi necessário em 26,2% dos casos ($p<0,001$). O índice de sucesso técnico foi de 100% no grupo stent e de 83,3% no grupo balão farmacológico. Houve a necessidade de implante de stent de resgate em 7 pacientes do grupo balão farmacológico, devido a presença de estenose residual maior que 50%, em 28,6% dos casos, e dissecção que limitava o fluxo em 71,4% dos casos, ambas persistentes mesmo após a pós dilatação conforme protocolo descrito.

Tabela 9 - Dados do procedimento intervencionista.

	Grupo		Total	valor-p
	Balão farmacológico	Stent de nitinol		
Membro a ser tratado				0,452
Direito	20 (47,6%)	17 (39,5%)	37 (43,5%)	
Esquerdo	22 (52,4%)	26 (60,5%)	48 (56,5%)	
Acesso				0,955
Ipsilateral	33 (78,6%)	34 (79,1%)	67 (78,8%)	
Contralateral	9 (21,4%)	9 (20,9%)	18 (21,2%)	
Introdutor				0,745
Curto	33 (78,6%)	35 (81,4%)	68 (80,0%)	
Longo	9 (21,4%)	8 (18,6%)	17 (20,0%)	
Tamanho do introdutor (cm)				0,782
Média (desvio-padrão)	20 (18)	20 (20)	20 (19)	
Mediana (1ºquartil; 3ºquartil)	11 (11; 11)	11 (11; 11)	11 (11; 11)	
Mínimo - Máximo	11 - 65	11 - 90	11 - 90	
Diâmetro do introdutor (F)				0,417
Média (desvio-padrão)	6 (0)	6 (0)	6 (0)	
Mediana (1ºquartil; 3ºquartil)	6 (6; 6)	6 (6; 6)	6 (6; 6)	
Mínimo - Máximo	6 - 7	6 - 7	6 - 7	
Tipo de Recanalização				0,043
Intraluminal	40 (95,2%)	34 (81,0%)	74 (88,1%)	
Subintimal	2 (4,8%)	8 (19,0%)	10 (11,9%)	
Total	42 (100,0%)	42 (100,0%)	84 (100,0%)	
Balão Pré-dilatação				0,116
Não	0 (0,0%)	4 (9,3%)	4 (4,7%)	
Sim (Admiral Xtreme)	42 (100,0%)	39 (90,7%)	81 (95,3%)	
Tamanho do balão pré-dilatação (mm)				<0,001
4x120	3 (7,1%)	0 (0,0%)	3 (3,7%)	
4x40	1 (2,4%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	
4x60	1 (2,4%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	
4x80	1 (2,4%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	
5x120	22 (52,4%)	11 (28,2%)	33 (40,7%)	
5x150	5 (11,9%)	8 (20,5%)	13 (16,0%)	

	Grupo		Total	valor-p
	Balão farmacológico	Stent de nitinol		
5x60	7 (16,7%)	4 (10,3%)	11 (13,6%)	
5x80	2 (4,8%)	0 (0,0%)	2 (2,5%)	
6x120	0 (0,0%)	12 (30,8%)	12 (14,8%)	
6x150	0 (0,0%)	1 (2,6%)	1 (1,2%)	
6x40	0 (0,0%)	2 (5,1%)	2 (2,5%)	
6x60	0 (0,0%)	1 (2,6%)	1 (1,2%)	
Tamanho do stent (mm)				<0,001
5x120	2 (4,8%)	0 (0,0%)	2 (2,4%)	
5x40	1 (2,4%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	
5x60	1 (2,4%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	
5x80	1 (2,4%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	
6x120	22 (52,4%)	3 (7,0%)	25 (29,4%)	
6x150	7 (16,7%)	0 (0,0%)	7 (8,2%)	
6x40	0 (0,0%)	1 (2,3%)	1 (1,2%)	
6x60	7 (16,7%)	0 (0,0%)	7 (8,2%)	
6x80	1 (2,4%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	
7x120	0 (0,0%)	21 (48,8%)	21 (24,7%)	
7x150	0 (0,0%)	10 (23,3%)	10 (11,8%)	
7x40	0 (0,0%)	1 (2,3%)	1 (1,2%)	
7x60	0 (0,0%)	6 (14,0%)	6 (7,1%)	
7x80	0 (0,0%)	1 (2,3%)	1 (1,2%)	
Balão Acomodação				<0,001
Não	31 (73,8%)	11 (25,6%)	42 (49,4%)	
Sim	11 (26,2%)	32 (74,4%)	43 (50,6%)	
Tamanho do balão de acomodação				0,212
4x120	1 (9,1%)	0 (0,0%)	1 (2,3%)	
5x120	5 (45,5%)	8 (25,0%)	13 (30,2%)	
5x150	2 (18,2%)	2 (6,3%)	4 (9,3%)	
5x40	0 (0,0%)	1 (3,1%)	1 (2,3%)	
5x60	1 (9,1%)	4 (12,5%)	5 (11,6%)	
5x80	1 (9,1%)	0 (0,0%)	1 (2,3%)	
6x120	1 (9,1%)	12 (37,5%)	13 (30,2%)	

	Grupo		Total	valor-p
	Balão farmacológico	Stent de nitinol		
6x150	0 (0,0%)	1 (3,1%)	1 (2,3%)	
6x40	0 (0,0%)	2 (6,3%)	2 (4,7%)	
6x60	0 (0,0%)	1 (3,1%)	1 (2,3%)	
6x80	0 (0,0%)	1 (3,1%)	1 (2,3%)	
Total	11 (100,0%)	32 (100,0%)	43 (100,0%)	
Desfecho				0,001
Sucesso	24 (57,1%)	39 (90,7%)	63 (74,1%)	
Estenose residual <50%	6 (14,3%)	3 (7,0%)	9 (10,6%)	
Estenose residual >50%	2 (4,8%)	0 (0,0%)	2 (2,4%)	
Dissecção não limitante/curta	1 (2,4%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	
Dissecção limitante	5 (11,9%)	0 (0,0%)	5 (5,9%)	
Dissecção Não limitante	4 (9,5%)	0 (0,0%)	4 (4,7%)	
Outros	0 (0,0%)	1 (2,3%)	1 (1,2%)	
Desfecho				0,005
Sucesso	35 (83,3%)	43 (100,0%)	78 (91,8%)	
Insucesso	7 (16,7%)	0 (0,0%)	7 (8,2%)	
Total	42 (100,0%)	43 (100,0%)	85 (100,0%)	
Stent Provisional				--
Não	35 (83,3%)			
Sim	7 (16,7%)			
Tamanho do stent provisional				--
6x120	1 (14,3%)			
7x120	3 (42,9%)			
7x150	1 (14,3%)			
7x60	1 (14,3%)			
7x80	1 (14,3%)			
Total	7 (100,0%)			
Volume de contraste (ml)				0,860
Média (desvio-padrão)	75 (26)	73 (17)	74 (22)	
Mediana (1ºquartil; 3ºquartil)	70 (60; 95)	70 (65; 80)	70 (60; 90)	
Mínimo - Máximo	35 - 150	30 - 120	30 - 150	
Tempo de Escopia (min)				0,479

	Grupo		Total	valor-p
	Balão farmacológico	Stent de nitinol		
Média (desvio-padrão)	8 (3)	9 (4)	9 (3)	
Mediana (1ºquartil; 3ºquartil)	8 (6; 9)	8 (7; 10)	8 (7; 10)	
Mínimo - Máximo	3 - 15	5 - 20	3 - 20	
Tempo do procedimento (min)				0,298
Média (desvio-padrão)	35 (9)	33 (12)	34 (11)	
Mediana (1ºquartil; 3ºquartil)	34 (30; 40)	30 (25; 40)	31 (30; 40)	
Mínimo - Máximo	22 - 60	15 - 90	15 - 90	

4.5 ACOMPANHAMENTO PÓS PROCEDIMENTO

Os dados do pós-operatório imediato não mostram evidências de diferenças quanto às complicações ou intervenções (Tabela 10).

Tabela 10 - Dados do pós-operatório imediato e tratamento prévio de lesão em território proximal.

	Grupo		Total	valor-p
	Balão farmacológico	Stent de nitinol		
Complicações no pós-operatório imediato				>0,99
Sem complicações	40 (95,2%)	39 (90,7%)	79 (92,9%)	
Hematoma menor	0 (0,0%)	1 (2,3%)	1 (1,2%)	
Hematoma maior	1 (2,4%)	1 (2,3%)	2 (2,4%)	
Pseudoaneurisma menor	0 (0,0%)	1 (2,3%)	1 (1,2%)	
Alergia ao meio de contraste	1 (2,4%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	
Óbito/causa	0 (0,0%)	1 (2,3%)	1 (1,2%)	
Intervenção Realizada				0,494

Não	42 (100,0%)	41 (95,3%)	83 (97,6%)	
Sim	0 (0,0%)	2 (4,7%)	2 (2,4%)	
Intervenção em Territ. Ao-Iliaco				0,738
Não	38 (90,5%)	37 (86,0%)	75 (88,2%)	
Sim	4 (9,5%)	6 (14,0%)	10 (11,8%)	

Dos indivíduos randomizados 81 (95,3%) completaram o acompanhamento de 12 meses. Houve perda de seguimento por óbito de quatro pacientes, sendo dois em cada grupo, das quatro mortes 1 paciente faleceu por infarto agudo do miocárdio e os outros 3 por causas desconhecidas. No período de seguimento 1 paciente foi submetido a amputação maior (grupo controle entre os 3º e 6º mês de acompanhamento) devido a complicações infecciosas relacionadas ao diabetes e 1 paciente do grupo intervenção foi submetido a revascularização de emergência (entre o 6º e 12º mês de acompanhamento) devido a oclusão arterial aguda ($p>0,1$).

Os dados do retorno de três meses mostram evidências da existência de diferenças entre os grupos quanto ao resultado do Doppler da artéria alvo: 76,2% não apresentam alterações no grupo STENT, e no grupo balão farmacológico esta proporção foi 61,9% ($p=0,022$). Das lesões encontradas no Doppler de controle aos 3 meses, no grupo balão farmacológico 38,1% foram obstruções inferiores a 50%, e no grupo STENT, 16,7% foram obstruções inferiores a 50% e 7,1% maiores que 50% todas elas localizadas no seguimento previamente tratado (Tabela 11).

No retorno de seis meses não houve evidências de diferenças entre os grupos quanto aos dados observados (Tabela 12). No retorno de 12 meses, observamos evidências de diferenças entre os grupos quanto a variável ITB, que apresentou mediana de 0,70 no grupo balão farmacológico e 0,64 no grupo STENT (Tabela 13).

Tabela 11 - Dados do retorno de três meses.

	Grupo		Total	valor-p
	Balão farmacológico	Stent de nitinol		
AAS				>0,99
Não	2 (4,8%)	2 (4,8%)	4 (4,8%)	
Sim	40 (95,2%)	40 (95,2%)	80 (95,2%)	
Total	42 (100,0%)	42 (100,0%)	84 (100,0%)	
Clopidogrel				0,474
Não	4 (9,5%)	1 (2,4%)	5 (6,0%)	
Sim-1 mês	6 (14,3%)	5 (11,9%)	11 (13,1%)	
Sim-3 meses	22 (52,4%)	28 (66,7%)	50 (59,5%)	
Sim-contínuo	10 (23,8%)	8 (19,0%)	18 (21,4%)	
Total	42 (100,0%)	42 (100,0%)	84 (100,0%)	
Estatina				>0,99
Não	4 (9,5%)	3 (7,1%)	7 (8,3%)	
Sim	38 (90,5%)	38 (90,5%)	76 (90,5%)	
Não sabe	0 (0,0%)	1 (2,4%)	1 (1,2%)	
Outros antiplaquetários				0,212
Não	8 (19,0%)	4 (9,5%)	12 (14,3%)	
Sim	34 (81,0%)	38 (90,5%)	72 (85,7%)	
Total	42 (100,0%)	42 (100,0%)	84 (100,0%)	
Rutherford				>0,99
0	30 (71,4%)	29 (69,0%)	59 (70,2%)	
1	4 (9,5%)	3 (7,1%)	7 (8,3%)	
2	2 (4,8%)	3 (7,1%)	5 (6,0%)	
3	0 (0,0%)	1 (2,4%)	1 (1,2%)	
5	5 (11,9%)	6 (14,3%)	11 (13,1%)	
6	1 (2,4%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	
ITB				0,392
Média (desvio-padrão)	0,79 (0,34)	0,72 (0,29)	0,75 (0,31)	
Mediana (1ºquartil; 3ºquartil)	0,76 (0,55; 0,95)	0,71 (0,45; 0,90)	0,71 (0,50; 0,94)	
Mínimo - Máximo	0,33 - 2,12	0,28 - 1,34	0,28 - 2,12	
Artéria Utilizada				0,081
TA	30 (73,2%)	23 (54,8%)	53 (63,9%)	

	Grupo		Total	valor-p
	Balão farmacológico	Stent de nitinol		
TP	11 (26,8%)	19 (45,2%)	30 (36,1%)	
Total	41 (100,0%)	42 (100,0%)	83 (100,0%)	
Doppler Art. Alvo				0,022
Sem alterações	26 (61,9%)	32 (76,2%)	58 (69,0%)	
Estenose <50% no seg. Tratado	16 (38,1%)	7 (16,7%)	23 (27,4%)	
Estenose >50% no seg. Tratado	0 (0,0%)	3 (7,1%)	3 (3,6%)	
Total	42 (100,0%)	42 (100,0%)	84 (100,0%)	
Perviedade aos 3 meses				0,241
Não	0 (0,0%)	3 (7,1%)	3 (3,6%)	
Sim	42 (100,0%)	39 (92,9%)	81 (96,4%)	
Total	42 (100,0%)	42 (100,0%)	84 (100,0%)	
Necessidade exame confirmatório				0,494
Não	42 (100,0%)	40 (95,2%)	82 (97,6%)	
Sim	0 (0,0%)	2 (4,8%)	2 (2,4%)	
Total	42 (100,0%)	42 (100,0%)	84 (100,0%)	
Exame confirmou?				0,494
Não confirma lesão	42 (100,0%)	40 (95,2%)	82 (97,6%)	
Confirma lesão	0 (0,0%)	2 (4,8%)	2 (2,4%)	
Total	42 (100,0%)	42 (100,0%)	84 (100,0%)	

Tabela 12 - Dados do retorno de seis meses.

	Grupo		Total	valor-p
	Balão farmacológico	Stent de nitinol		
Aspirina				0,494
Não	0 (0,0%)	2 (4,8%)	2 (2,4%)	
Sim	41 (100,0%)	40 (95,2%)	81 (97,6%)	
Total	41 (100,0%)	42 (100,0%)	83 (100,0%)	
Clopidogrel				0,785
Não	3 (7,3%)	5 (11,9%)	8 (9,6%)	
Sim-1 mês	8 (19,5%)	8 (19,0%)	16 (19,3%)	
Sim-3 meses	16 (39,0%)	19 (45,2%)	35 (42,2%)	

	Grupo		Total	valor-p
	Balão farmacológico	Stent de nitinol		
Sim-contínuo	13 (31,7%)	10 (23,8%)	23 (27,7%)	
Não sabe	1 (2,4%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	
Total	41 (100,0%)	42 (100,0%)	83 (100,0%)	
Estatina				0,553
Não	2 (4,9%)	4 (9,5%)	6 (7,2%)	
Sim	39 (95,1%)	37 (88,1%)	76 (91,6%)	
Não sabe	0 (0,0%)	1 (2,4%)	1 (1,2%)	
Total	41 (100,0%)	42 (100,0%)	83 (100,0%)	
Outros antiplaquetários				0,738
Não	5 (12,2%)	4 (9,5%)	9 (10,8%)	
Sim	36 (87,8%)	38 (90,5%)	74 (89,2%)	
Total	41 (100,0%)	42 (100,0%)	83 (100,0%)	
Rutherford				0,890
0	29 (70,7%)	29 (69,0%)	58 (69,9%)	
1	6 (14,6%)	5 (11,9%)	11 (13,3%)	
2	1 (2,4%)	2 (4,8%)	3 (3,6%)	
3	1 (2,4%)	3 (7,1%)	4 (4,8%)	
5	4 (9,8%)	3 (7,1%)	7 (8,4%)	
Total	41 (100,0%)	42 (100,0%)	83 (100,0%)	
ITB				0,092
Média (desvio-padrão)	0,74 (0,30)	0,65 (0,35)	0,70 (0,33)	
Mediana (1ºquartil; 3ºquartil)	0,81 (0,54; 0,90)	0,65 (0,42; 0,80)	0,70 (0,46; 0,89)	
Mínimo - Máximo	0,00 - 1,62	0,00 - 1,70	0,00 - 1,70	
Faltantes	1	1	2	
Artéria Utilizada				0,370
TA	26 (63,4%)	22 (53,7%)	48 (58,5%)	
TP	15 (36,6%)	19 (46,3%)	34 (41,5%)	
Total	41 (100,0%)	41 (100,0%)	82 (100,0%)	
Doppler Artéria Alvo				0,271
Sem alterações	23 (56,1%)	21 (51,2%)	44 (53,7%)	
Estenose <50% no seg. Tratado	17 (41,5%)	14 (34,1%)	31 (37,8%)	
Estenose >50% no seg. Tratado	1 (2,4%)	1 (2,4%)	2 (2,4%)	

	Grupo		Total	valor-p
	Balão farmacológico	Stent de nitinol		
Oclusão	0 (0,0%)	3 (7,3%)	3 (3,7%)	
Lesão significativa fora da área alvo	0 (0,0%)	2 (4,9%)	2 (2,4%)	
Total	41 (100,0%)	41 (100,0%)	82 (100,0%)	
Perviedade aos seis meses				0,359
Não	1 (2,4%)	4 (9,8%)	5 (6,1%)	
Sim	40 (97,6%)	37 (90,2%)	77 (93,9%)	
Total	41 (100,0%)	41 (100,0%)	82 (100,0%)	
Necessidade exame confirmatório				>0,99
Não	41 (100,0%)	40 (97,6%)	81 (98,8%)	
Sim	0 (0,0%)	1 (2,4%)	1 (1,2%)	
Total	41 (100,0%)	41 (100,0%)	82 (100,0%)	
Exame confirmatório				>0,99
Não confirma lesão	41 (100,0%)	40 (97,6%)	81 (98,8%)	
Confirma lesão	0 (0,0%)	1 (2,4%)	1 (1,2%)	
Total	41 (100,0%)	41 (100,0%)	82 (100,0%)	

Tabela 13 - Dados do retorno de 12 meses.

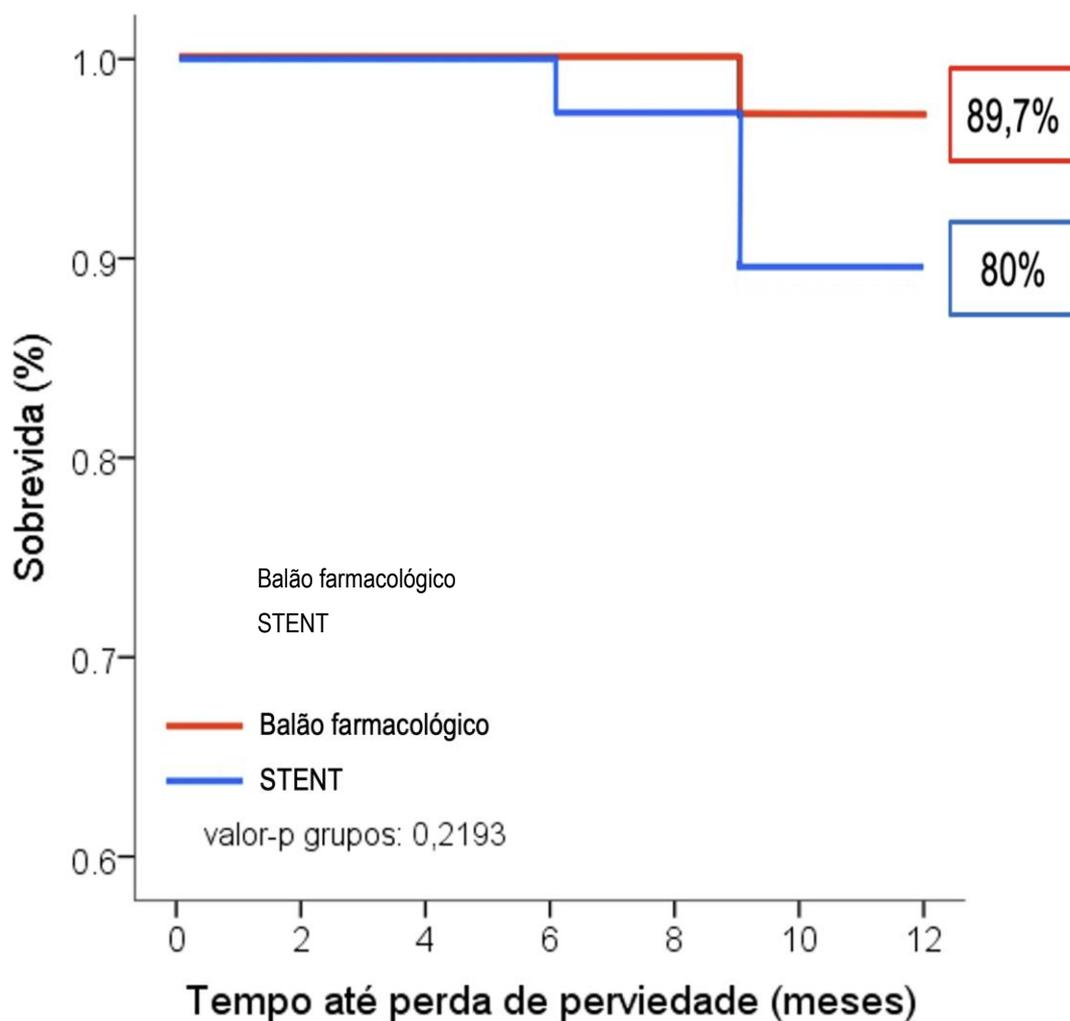
	Grupo		Total	valor-p
	Balão farmacológico	Stent de nitinol		
Aspirina				>0,99
Não	3 (7,5%)	3 (7,3%)	6 (7,4%)	
Sim	37 (92,5%)	38 (92,7%)	75 (92,6%)	
Total	40 (100,0%)	41 (100,0%)	81 (100,0%)	
Clopidogrel				0,317
Não	12 (30,0%)	5 (12,2%)	17 (21,0%)	
Sim-1 mês	5 (12,5%)	9 (22,0%)	14 (17,3%)	
Sim-3 meses	13 (32,5%)	16 (39,0%)	29 (35,8%)	
Sim-contínuo	9 (22,5%)	9 (22,0%)	18 (22,2%)	
Não sabe	1 (2,5%)	2 (4,9%)	3 (3,7%)	
Total	40 (100,0%)	41 (100,0%)	81 (100,0%)	
Estatina				0,482

	Grupo		Total	valor-p
	Balão farmacológico	Stent de nitinol		
Não	5 (12,5%)	3 (7,3%)	8 (9,9%)	
Sim	35 (87,5%)	38 (92,7%)	73 (90,1%)	
Total	40 (100,0%)	41 (100,0%)	81 (100,0%)	
Outros antiplaquetários				0,349
Não	7 (17,5%)	4 (9,8%)	11 (13,6%)	
Sim	33 (82,5%)	37 (90,2%)	70 (86,4%)	
Total	40 (100,0%)	41 (100,0%)	81 (100,0%)	
Rutherford no retorno de 12 meses				0,123
0	31 (77,5%)	24 (60,0%)	55 (68,8%)	
1	4 (10,0%)	5 (12,5%)	9 (11,3%)	
2	1 (2,5%)	4 (10,0%)	5 (6,3%)	
3	0 (0,0%)	4 (10,0%)	4 (5,0%)	
5	4 (10,0%)	2 (5,0%)	6 (7,5%)	
6	0 (0,0%)	1 (2,5%)	1 (1,3%)	
Total	40 (100,0%)	40 (100,0%)	80 (100,0%)	
ITB				0,048
Média (desvio-padrão)	0,74 (0,31)	0,62 (0,24)	0,68 (0,28)	
Mediana (1ºquartil; 3ºquartil)	0,70 (0,56; 0,94)	0,64 (0,44; 0,83)	0,66 (0,50; 0,88)	
Mínimo - Máximo	0,00 - 1,48	0,16 - 1,09	0,00 - 1,48	
Artéria Utilizada				0,645
TA	22 (56,4%)	24 (61,5%)	46 (59,0%)	
TP	17 (43,6%)	15 (38,5%)	32 (41,0%)	
Total	39 (100,0%)	39 (100,0%)	78 (100,0%)	
Doppler Art. Alvo				0,134
Sem alterações	13 (33,3%)	8 (20,0%)	21 (26,6%)	
Estenose <50% no seg. Tratado	22 (56,4%)	22 (55,0%)	44 (55,7%)	
Estenose >50% no seg. Tratado	4 (10,3%)	4 (10,0%)	8 (10,1%)	
Oclusão	0 (0,0%)	4 (10,0%)	4 (5,1%)	
Lesão significativa fora da área alvo	0 (0,0%)	2 (5,0%)	2 (2,5%)	
Total	39 (100,0%)	40 (100,0%)	79 (100,0%)	
Perviedade aos 12 meses				0,228
Não	4 (10,3%)	8 (20,0%)	12 (15,2%)	

	Grupo		Total	valor-p
	Balão farmacológico	Stent de nitinol		
Sim	35 (89,7%)	32 (80,0%)	67 (84,8%)	
Total	39 (100,0%)	40 (100,0%)	79 (100,0%)	
Necessidade exame confirmatório				0,615
Não	38 (97,4%)	37 (92,5%)	75 (94,9%)	
Sim	1 (2,6%)	3 (7,5%)	4 (5,1%)	
Total	39 (100,0%)	40 (100,0%)	79 (100,0%)	
Exame confirmatório				>0,99
Não confirma lesão	38 (97,4%)	38 (95,0%)	76 (96,2%)	
Confirma lesão	1 (2,6%)	2 (5,0%)	3 (3,8%)	
Total	39 (100,0%)	40 (100,0%)	79 (100,0%)	

4.6 TAXA DE PERVIDADE PRIMÁRIA

Avaliamos o tempo livre de perda de perviedade por meio de curvas de sobrevivência, embora a curva para balão farmacológico esteja superior à do stent de nitinol, não há evidências de diferenças entre os grupos (valor-p 0,219).



Em risco	0	3 Meses	6 Meses	12 Meses
STENT	43	39	37	32
Balão farmacológico	42	42	40	35

Figura 3 - Curva de sobrevida livre de perda de perviedade.

A taxa de perviedade ao final de 12 meses foi de 89,7% no grupo balão farmacológico (35 de 39) e de 80,0% no grupo stent de nitinol (32 de 40). Avaliamos a hipótese inicial do estudo por meio de um teste de não inferioridade do balão farmacológico em relação ao stent de nitinol, com margem de não inferioridade

absoluta de 10%, para diferença de 9,7% entre os grupos para IC 95% (-8.42% a 27.91%) com $p=0,007$, ou seja, verificamos evidências de não inferioridade do balão farmacológico em relação ao stent de nitinol quanto à taxa de perviedade ao final de 12 meses.

Avaliamos as diferenças entre os grupos balão farmacológico e stent quanto à perviedade ao final de 12 meses por modelos de regressão logística e identificamos que, para a amostra geral, a chance de perviedade ao final de 12 meses para balão farmacológico é estimada em 2,187 vezes a chance para o grupo stent, porém sem evidência de significância estatística, como podemos ver pelo intervalo de confiança, que contém o valor 1,00 bem como pelo valor-p de 0,235. Quando consideramos os pacientes sem oclusão (24 casos), não é possível investigar as diferenças entre os grupos quanto à perviedade por meio de modelos, pois no grupo balão todos os 14 casos apresentam perviedade ao final de 12 meses. Considerando os pacientes com oclusão, a chance de perviedade para balão é estimada em 0,606 vezes a chance para o stent de nitinol, sem significância estatística ($p=0,540$).

Quando consideramos pacientes sem calcificação, a chance de perviedade para balão farmacológico é estimada em 3,333 vezes a chance para o stent, sem evidência de significância estatística ($p=0,190$). Se considerarmos pacientes com calcificação moderada ou severa, a chance de perviedade para balão farmacológico é estimada em 1,5 vezes a chance para stent, sem evidência de significância estatística ($p=0,676$). Não foi possível avaliar os grupos de calcificação moderada e severa separadamente, pois no grupo de calcificação severa, todos os pacientes tratados com balão farmacológico apresentaram perviedade ao final de 12 meses (Tabela 14).

Tabela 14 - Razões de chances de perviedade ao final de 12 meses

Razão de chances (IC 95%)	valor-p
---------------------------	---------

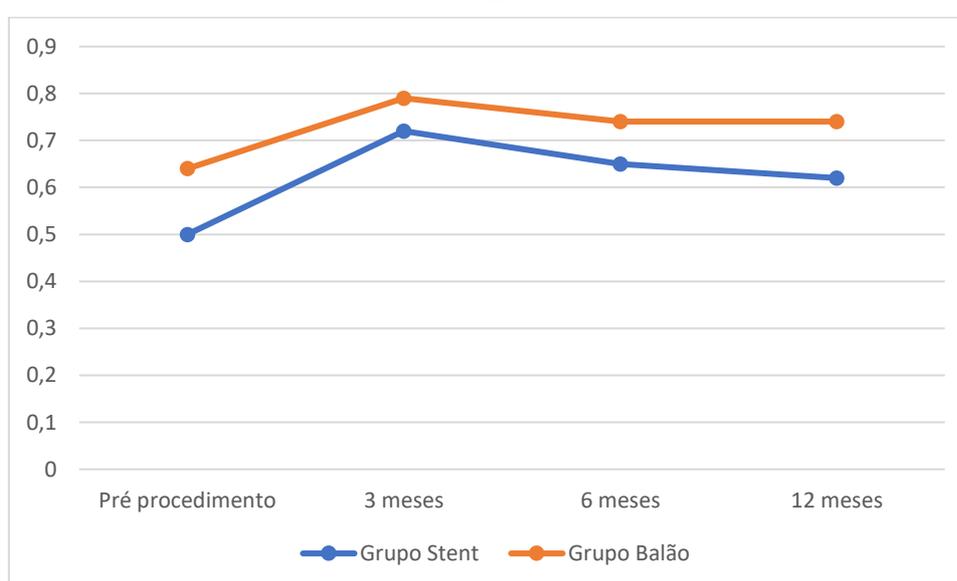
Amostra geral		
Balão farmacológico	2,187 (0,601; 7,966)	0,235
Stent de nitinol	Referência	
Casos com oclusão		
Balão farmacológico	0,606 (0,122; 3,011)	0,540
Stent de nitinol	Referência	
Casos sem calcificação		
Balão farmacológico	3,333 (0,550; 20,217)	0,190
Stent de nitinol	Referência	
Casos com calcificação moderada ou severa		
Balão farmacológico	1,500 (0,225; 10,017)	0,676
Stent de nitinol	Referência	

4.7 SUCESSO HEMODINÂMICO E SUCESSO CLÍNICO

Avaliamos o sucesso hemodinâmico dos pacientes ao longo do tempo, considerando ITB e comparando os momentos e grupos. As médias estimadas pelos modelos de equações de estimação generalizada considerados mostram um acréscimo nos dois grupos do pré-procedimento para três meses, seguido de um decréscimo (Tabela 15). As comparações múltiplas mostram diferenças entre os momentos pré-procedimento e três meses para o grupo stent ($p = 0,001$) e mostram diferenças entre os grupos no momento inicial ($p = 0,018$), sendo que o grupo stent apresenta média menor, e diferença significativa ao final de 12 meses ($p = 0,044$), em que o grupo stent também apresenta menor média (Tabela 16).

Tabela 15 - Média e desvio padrão do ITB

	Pré-procedimento	3 Meses	6 Meses	12 Meses
Grupo Stent	0,50 ± 0,30	0,72 ± 0,29	0,65 ± 0,35	0,62 ± 0,24
Grupo Balão	0,64 ± 0,25	0,79 ± 0,34	0,74 ± 0,30	0,74 ± 0,31
Valor de p	0,018	0,347	0,220	0,044

Gráfico 1 - ITB no segmento de 12 meses.

Avaliamos também o sucesso clínico dos pacientes ao longo do tempo, considerando a classificação de Rutherford como variável quantitativa discreta e comparando os momentos e grupos. As médias estimadas pelos modelos de equações de estimação generalizada considerados mostram uma melhora nos dois grupos do pré-procedimento para três meses, seguido de estabilização (Tabela 16). As comparações múltiplas mostram diferenças entre os momentos pré-procedimento

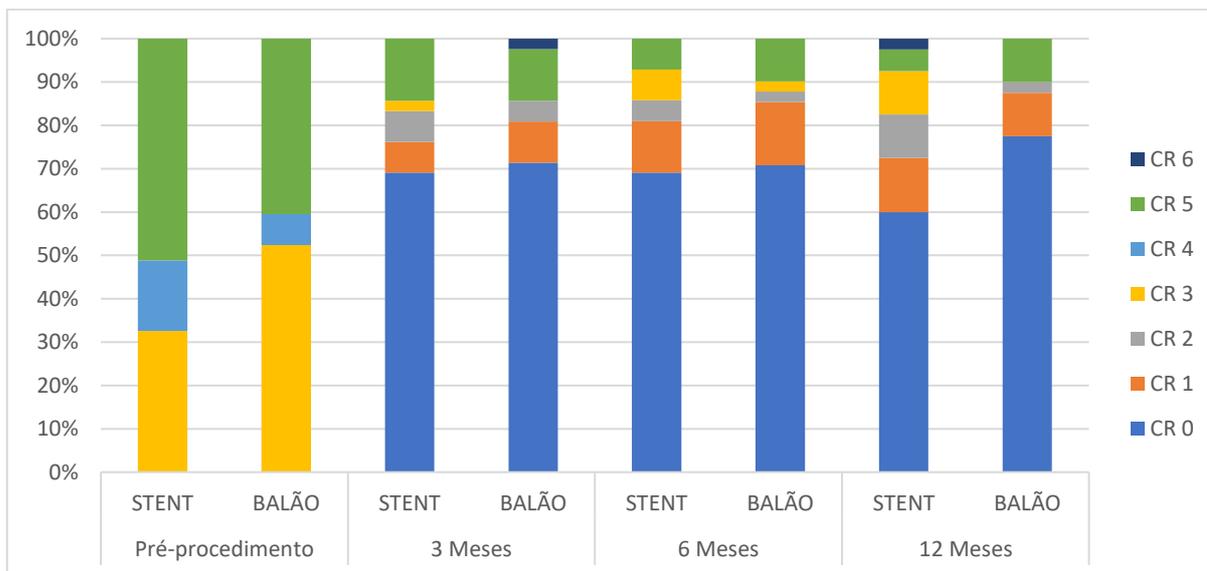
e três meses para os dois grupos ($p < 0,001$), sem posteriores alterações significantes (Gráfico 2).

Tabela 16 - Médias estimadas e comparações para ITB e Rutherford.

	Balão farmacológico	STENT	valor-p grupo
ITB			
Pré-procedimento	0,64 (0,57; 0,72)	0,50 (0,42; 0,60)	0,018
3 meses	0,78 (0,68; 0,89)	0,72 (0,63; 0,81)	0,347
6 meses	0,74 (0,65; 0,83)	0,65 (0,55; 0,76)	0,220
12 meses	0,74 (0,65; 0,84)	0,61 (0,54; 0,70)	0,044
valor-p momento			
3 meses x pré-procedimento	0,061	0,001	
6 meses x 3 meses	0,738	0,206	
12 meses x 6 meses	0,958	0,380	
Classificação Rutherford			
Pré-procedimento	3,9 (3,6; 4,2)	4,2 (3,9; 4,5)	0,129
3 meses	0,9 (0,5; 1,7)	1,0 (0,6; 1,7)	0,850
6 meses	0,8 (0,4; 1,4)	0,8 (0,5; 1,4)	0,915
12 meses	0,7 (0,3; 1,3)	1,0 (0,6; 1,6)	0,311
valor-p momento			
3 meses x pré	<0,001	<0,001	
6 meses x 3 meses	0,728	0,628	
12 meses x 6 meses	0,728	0,628	

Valores-p corrigidos pelo método de *Bonferroni* sequencial

Gráfico 2 - Evolução dos pacientes (%) quanto a categoria na classificação de Rutherford durante o acompanhamento.



5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

5.1 ASPECTOS GERAIS

O tratamento endovascular do segmento fêmoro-poplíteo tem sido realizado há muito tempo, ganhando popularidade ao longo dos anos. Possui alto índice de sucesso com baixo risco de complicações, porém os resultados da angioplastia com balão convencional para a maioria das lesões têm sido decepcionantes^{29,61}.

O benefício da angioplastia com implante primário do stent nitinol mostrou-se superior a angioplastia com balão convencional, sendo que nos últimos 10 anos, diversas publicações na literatura mundial demonstraram essa superioridade^{42,62}.

Em meta análise publicada em 2021, que avaliou oito estudos randomizados comparando angioplastias com stent primário de nitinol e balão convencional, além de onze estudos comparando BF e balão convencional, foi concluído que tanto os stents autoexpansíveis de nitinol quanto os balões farmacológicos demonstraram-se superiores a angioplastia com balão convencional no tratamento das lesões localizadas no segmento fêmoro-poplíteo⁶³.

Vale enfatizar que, até a presente data, este é o primeiro estudo prospectivo randomizado controlado para investigar a eficácia da angioplastia com balão farmacológico em comparação ao implante primário de stent autoexpansível de nitinol em pacientes com obstruções neste segmento.

5.2 STENT DE NITINOL

A utilização disseminada dos stents de nitinol melhorou os resultados do tratamento endovascular no território fêmoro-poplíteo em comparação a angioplastia com balão convencional^{64,65}. Entretanto o implante de stents em lesões complexas desse segmento, sobretudo calcificadas, está relacionado a alta incidência de hiperplasia miointimal, trombose e fraturas do stent, resultado das diferentes forças a que este território é submetido⁶⁶.

A baixa força radial e baixa resistência a compressão externa, propriedades dos stents em nitinol cortados a laser, determinam uma maior suscetibilidade desses dispositivos a dobras, colabamentos e conseqüentemente fraturas por fadiga do material⁶⁷.

Scheinert *et al.*⁶⁶ detectaram radiograficamente 64 fraturas em 261 stents (24,5%) utilizados no tratamento de lesões fêmoro-poplíteas. A taxa de perviedade primária obtida no acompanhamento de 12 meses foi significativamente menor em pacientes com fratura (41,1% contra 84,3%, $p < 0,0001$). Em nosso estudo, não foram observadas fraturas de stent detectadas ao raio-x.

Outra abordagem relatada na literatura é a revascularização com implante de stents pontuais ou “*spot stenting*” nos segmentos femoral e poplíteo, em que stents de pequeno comprimento são implantados pontualmente, após angioplastia com balão, em locais escolhidos pelo operador, com a intenção de recobrir uma menor extensão da parede arterial com metal, objetivando reduzir a incidência de fraturas e a ocorrência de reestenose intra stent, que impactaria diretamente na perviedade⁶⁸.

Tomoi *et al.*⁶⁸ em estudo retrospectivo multicêntrico com 1151 pacientes submetidos a revascularização do segmento fêmoro-poplíteo comparou a utilização de stent em nitinol cobrindo completamente a lesão *versus* stent pontual. Em seus

resultados identificou que em um seguimento de três anos, a perviedade primária foi significativamente menor com o uso de “*spot stenting*” em comparação com o implante de stent em nitinol para cobertura completa da lesão (respectivamente 29% e 53%; $p = 0,011$); portanto, a abordagem de stent pontual de rotina continua não sendo recomendada.

Em nosso estudo, a taxa de perviedade primária foi de 80% após 12 meses no grupo stent, semelhante aos 72,6% reportados por Laird *et al.*⁴⁴, em um estudo multicêntrico que avaliou o desempenho dos stents de nitinol Complete SE® nas lesões localizadas nas artérias femoral superficial e poplítea proximal.

Em estudo unicêntrico com 1292 pacientes sintomáticos tratados com stent de nitinol convencional, stent de nitinol em malha e BF, Steiner *et al.*⁶⁹ descrevem uma perviedade primária superior a 60% em um ano nos pacientes submetidos a angioplastia com stent em nitinol convencional; no entanto, identificaram uma diminuição para aproximadamente 40% após três anos de acompanhamento, uma redução que os autores atribuem possivelmente à fratura e a reestenose intra stent.

5.3 BALÃO FARMACOLÓGICO E TERAPIA ANTIPROLIFERATIVA

Um dos grandes avanços no tratamento das lesões do segmento fêmoro-poplíteo foi a introdução da terapia antiproliferativa para reduzir ou, em tese, bloquear a hiperplasia neointimal, que é a responsável por grande parte das reintervenções devido à reestenose após o tratamento endovascular⁷⁰.

Com o intuito de evitar o implante e manutenção perene de uma estrutura metálica em íntimo contato com a parede vascular, minimizando o risco de complicações mecânicas e inflamatórias, a recanalização através da angioplastia com

balão convencional, em teoria, seria a melhor escolha, porém como já fora demonstrado esse tipo de tratamento possui perviedade a médio prazo substancialmente inferior em relação a angioplastia com o uso de stent de nitinol⁴².

Portanto, o uso de um dispositivo, na forma de um cateter balão, que permita entregar e depositar diretamente a droga antiproliferativa na parede do vaso, se torna uma terapia atraente por evitar o uso de um arcabouço metálico de sustentação, excluindo qualquer possibilidade de fratura, e reduzindo ainda a formação e proliferação neointimal no local tratado. O uso de cateter balão capaz de inibir a proliferação celular e a formação de neoíntima por drogas antiproliferativas como o paclitaxel tem se mostrado segura, eficaz e durável em diversos estudos clínicos randomizados publicados^{70, 71, 72}.

5.4 STENT DE RESGATE OU PROVISIONAL

No tratamento com BF, eventualmente são utilizados stents de resgate ou provisionais, indicados em uma parcela não desprezível dos pacientes, devido a falha da angioplastia, pela presença de estenose residual maior ou igual a 50% e/ou dissecção limitante de fluxo, persistente mesmo após nova dilatação, mantendo-se o balão insuflado por tempo mais prolongado⁷⁰.

A taxa de stent provisional encontrada no grupo BF (16,7%) é comparável aos resultados de estudos clássicos, como nos estudos LEVANT I⁷³ (28,6%) e PACIFIER⁷⁴ (20,5%); no entanto, estes valores podem ser considerados discrepantes quando comparados a outros estudos publicados, como o IN. PACT SFA⁹ (7,3%) e LEVANT II⁷⁵ (2,5%).

Essa diferença pode ser atribuída às características das lesões tratadas em nosso estudo, que apesar de terem um comprimento curto (≤ 15 cm) foram, em sua maioria, obstruções totais e altamente calcificadas (66,7%); nenhum dos grandes ensaios publicados possuía em sua casuística, uma complexidade de lesão semelhante à nossa população. O ensaio LEVANT I⁷³ foi o que apresentou maior prevalência de oclusão total tratada (41,6%), mas com uma taxa de implante de stent de resgate de 28,6%, consideravelmente maior do que os 16,7% que relatamos.

5.5 CALCIFICAÇÃO E SUA INFLUÊNCIA NO TRATAMENTO ENDOVASCULAR

Está bem estabelecido que a presença de calcificações na parede arterial, especialmente em lesões complexas, representa um grande desafio, estando associada negativamente à perviedade primária após o tratamento endovascular, tanto para com o uso dos stents de nitinol cortados a laser, quanto para o uso de balões farmacológicos⁵⁹.

Estas calcificações dificultam a expansão completa e adequada do stent, bem como, supostamente, influenciam negativamente na transferência da droga antiproliferativa do dispositivo para a parede do vaso⁷⁶.

Além disso, a presença de calcificação está diretamente relacionada à dissecação severa, recolhimento elástico, perfurações, embolização distal e instabilidade da placa após a angioplastia⁷⁷.

Em nossa análise observamos uma tendência de menor benefício e perda de perviedade primária do tratamento com BF nas lesões calcificadas (razão de chances 3,33 para lesões não calcificadas *versus* 1,5 em lesões calcificadas), o que corrobora

com a hipótese de que a calcificação na parede da artéria age como uma barreira para a absorção adequada das drogas antiproliferativas⁷⁸.

Para reduzir a influência das calcificações no tratamento endovascular, novas e importantes terapias foram introduzidas, entre elas a aterectomia. Por meio da remoção e redução do volume da placa, visa melhorar a conformabilidade do vaso, facilitando tanto o implante dos stents quanto a angioplastia com balão, com consequente redução da chance de dissecação e melhor penetração do fármaco na parede da artéria⁷⁹.

5.6 TIPO DE RECANALIZAÇÃO – INTRALUMINAL OU SUBINTIMAL

Uma das diferenças encontradas entre os grupos estudados em nossa coorte foi a presença de recanalização subintimal em 19% dos casos no grupo stent ($p = 0,043$), o que poderia influenciar negativamente na perviedade a longo prazo.

Em estudo randomizado publicado Chalmers *et al.*⁸⁰, sugere que o cruzamento subintimal poderia reduzir a perviedade da angioplastia com stent em relação ao cruzamento intraluminal.

Por outro lado, estudo multicêntrico avaliando 491 pacientes publicado por Kim *et al.*⁸¹, que avaliou os resultados clínicos da recanalização subintimal em comparação a recanalização intraluminal, não encontrou diferença significativa na perviedade primária a médio prazo entre essas duas abordagens.

5.7 TAXA DE PERVIDADE PRIMARIA

Em nossa amostra foi alcançada uma taxa de perviedade primária no grupo BF não inferior à do grupo stent. Em uma recente metanálise publicada por Abdoli *et al.*⁶³ que comparou BFs com stent de nitinol, observou-se que em ambos os grupos, os resultados foram superiores a angioplastia com balões convencionais.

Ao comparar os BFs com stent de nitinol, o primeiro grupo apresentou uma taxa estatisticamente menor de reestenose binária e TLR em 12 meses de seguimento, em concordância com os resultados que encontramos no presente estudo.

5.8 IMPORTÂNCIA BALÃO FARMACOLÓGICO

Portanto, os BFs desempenham um papel de protagonismo, principalmente como alternativa eficaz e atrativa para o tratamento das lesões obstrutivas, não somente localizadas nas artérias femoral superficial e poplítea proximal, mas também nos territórios considerados inadequados para o implante de stents ou “*no stent zones*”, como a artéria femoral comum ou artéria poplítea trans articular.

Possivelmente, os bons resultados do BF neste território podem estar relacionados à preparação e dilatação gradual da lesão, em associação aos efeitos antiproliferativos do paclitaxel.

5.9 SEGURANÇA DA TERAPIA ANTIPROLIFERATIVA COM PACLITAXEL

Em relação a segurança dos dispositivos eluidos com paclitaxel, Katsanos *et al.*⁸², em metanálise publicada em 2018, questionou a possibilidade de aumento do risco de morte após a utilização destes stents. Na conclusão, os autores relacionaram a toxicidade tardia do paclitaxel com o aumento da taxa de mortalidade, devido à meia-vida relativamente mais longa e a dose mais alta do que o uso de paclitaxel intravenoso ou nas artérias coronárias.

Entretanto, Bair EC *et al.*⁸³ em estudo retrospectivo desenhado para avaliar sobrevida global, sobrevida em cinco anos e sobrevida livre de amputação que incluiu 2717 pacientes (752 foram tratados com balões recobertos com paclitaxel), conclui que o uso dos BF não está associado a aumento da mortalidade ou com pior sobrevida livre de amputação, sugerindo que a mortalidade possivelmente estaria mais relacionada às comorbidades dos pacientes do que ao material utilizado na revascularização.

Em nossa casuística não foi observada diferença entre os grupos em relação a mortalidade e sobrevida livre de amputação.

5.10 SUCESSO HEMODINÂMICO

O sucesso hemodinâmico do procedimento foi avaliado pela análise do incremento no ITB aos 3, 6 e 12 meses em relação ao aferido inicialmente. Na avaliação pré procedimento foi observada uma diferença significativa entre os grupos,

em que o grupo stent apresentou pior ITB em relação ao grupo intervenção ($p = 0,018$).

No *follow up* de três meses, somente o grupo stent apresentou melhora do ITB ($p < 0,01$). No restante do período de acompanhamento (seis e 12 meses) não houve alteração do ITB, que permaneceu estável e sem diferença entre os grupos.

Em revisão sistemática Cochrane não foi encontrada evidência de vantagem na utilização do BF nem do stent em relação a mudança no ITB durante o acompanhamento de 12 meses^{84,85}.

Em contrapartida, em metanálise publicada por Abdoli *et al.*⁶³ comparando angioplastia com BF com stent primário de nitinol encontrou incremento significativo no ITB somente no grupo que utilizou o stent primário.

Em nossos resultados pudemos identificar que logo após a angioplastia com stent houve incremento significativo do ITB, sem alteração positiva ou negativa no *follow-up* de até 12 meses, demonstrando que o benefício hemodinâmico adquirido foi constante.

5.11 SUCESSO CLÍNICO

O sucesso clínico avaliado por meio da melhora na classificação de Rutherford foi alcançado nos dois grupos estudados ($p < 0,01$) quando comparamos a classificação inicial e a avaliação após três meses. Nos demais períodos de acompanhamento, a classificação manteve-se estável em ambos os grupos, o que sugere a manutenção do benefício clínico alcançado.

Matsumura *et al.*⁸⁶ em estudo prospectivo multicêntrico que avaliou a angioplastia com stent de nitinol (DURABILITY II) em 287 pacientes com lesões

ateroscleróticas localizadas no segmento fêmoro-popliteo, encontrou melhora na classificação de Rutherford em 83,5% dos pacientes tratados após um ano de acompanhamento.

Chowdhury *et al.*⁸⁵ elaborou uma revisão sistemática que incluiu 11 estudos randomizados, que compararam angioplastia com balão convencional e angioplastia com stent de nitinol para tratamento de obstruções da artéria femoral superficial em paciente com DAOP sintomática. Não foram encontradas diferenças em relação ao desfecho clínico entre os tratamentos nos 12 meses de acompanhamento.

No registro prospectivo observacional multicêntrico de Brodmann *et al.*⁸⁶, que avaliou a evolução em 12 meses de 203 pacientes tratados com BF, foi identificada uma melhora expressiva (em 82,7% da amostra), em pelo menos uma categoria na classificação de Rutherford.

Scheinert *et al.*⁷³ no estudo LEVANT I, descreve em seus resultados que mais de 90% dos indivíduos tratados com a terapia antiproliferativa apresentaram incremento de uma categoria ou mais na classificação de Rutherford em 12 meses de acompanhamento em relação a categoria inicial.

Em revisão sistemática publicada por Kayssi *et al.*⁸⁴ que analisou 11 estudos randomizados com 1838 participantes comparando o tratamento percutâneo endovascular com BF em relação ao tratamento com balão convencional, concluiu que não há evidência de benefício da terapia antiproliferativa em relação a melhora na classificação de Rutherford em 12 meses.

Podemos perceber que a literatura é conflitante, não havendo consenso quanto aos resultados em relação a avaliação e acompanhamento clínico, principalmente quando considerada a classificação de Rutherford. Um outro ponto a ser considerado é de que a maioria dos grandes trabalhos publicados não foram concebidos e desenhados para avaliar adequadamente a evolução e o comportamento clínico dos

pacientes após o tratamento aos quais foram submetidos, sendo assim esses dados devem ser analisados com ponderação.

5.12 EFICÁCIA CLÍNICA E PERVIDADE PRIMÁRIA

Nossa casuística contemplou tanto pacientes claudicantes, quanto portadores de isquemia crítica de membro. Considerando este perfil clínico variado, a avaliação e acompanhamento por meio do ITB e da classificação de Rutherford podem não ser suficientes para uma análise adequada e confiável da eficácia clínica ao longo do tempo.

Desta forma, julgamos que o acompanhamento da evolução e do desfecho clínico destes pacientes deveria incluir também outras variáveis, como a distância de caminhada, presença de infecção, neuropatia, limiar de dor, tempo de cicatrização da ferida, tamanho, localização e profundidade da lesão, por exemplo. Quando presentes estes fatores podem ser confundidores do desfecho clínico, apesar reconhecermos que a mensuração destas variáveis possui um caráter subjetivo, e por vezes, impreciso.

Em estudos que incluem somente pacientes claudicantes, o uso da classificação de Rutherford é adequada para o acompanhamento clínico. Porém, nas pesquisas que também avaliam portadores de isquemia crítica, a classificação de Rutherford não parece ser a mais assertiva, pois, enquanto não houver cicatrização da lesão, não haverá melhora clínica e modificação na classificação.

Contudo é sabido que a cicatrização não depende somente da perviedade do vaso, e sim, de um conjunto de condições que devem ser favoráveis para que ocorra. O mesmo também pode ocorrer com os pacientes portadores de neuropatia periférica,

que mesmo que mantenham a perviedade do vaso tratado podem não apresentar resolução do quadro álgico.

Sendo assim, a taxa de perviedade primária deve ser traduzida como a durabilidade do procedimento realizado, não devendo ser considerada sinônimo de melhora clínica, devido a existência de casos de pacientes com obstrução significativa no segmento tratado sem piora clínica, ou ainda aqueles que mantem a perviedade sem melhora durante o *follow-up*.

6 LIMITAÇÕES

6 LIMITAÇÕES

Como limitações do presente trabalho, podemos citar que se tratou de um estudo realizado em centro único, o que pode induzir a viés. Similar a outros estudos com a mesma temática, o operador que é responsável por todas as decisões relevantes ao procedimento, não pode ser cegado.

Nosso estudo foi desenhado para avaliar não inferioridade em relação a perviedade primária em 12 meses de acompanhamento em combinação a segurança do procedimento, mas não para os desfechos clínicos também analisados.

Identificamos que o grupo controle apresentou um pior perfil de doença, tendo maior prevalência de oclusões, isquemia crítica de membro e pior ITB. Possivelmente esta diferença desapareceria com um aumento do tamanho amostral.

Uma grande parcela dos estudos publicados considera o acompanhamento de 12 meses como suficiente para comparar e determinar se uma terapia é superior, não inferior ou equivalente ao tratamento atualmente recomendado ou mesmo “*padrão-ouro*”, porém na nossa visão um seguimento a longo prazo seria o ideal para estabelecer uma recomendação mais fidedigna.

Por se tratar de um estudo inédito e, portanto, sem outros dados com os quais possamos comparar diretamente com os resultados encontrados, ficamos limitados a comparações indiretas, não sendo o ideal para assim estabelecer uma nova recomendação, mas sim sinalizar uma alternativa a conduta atualmente preconizada.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Os resultados desse estudo nos permitem concluir que:

O uso do balão farmacológico demonstrou ser não inferior ao implante primário do stent autoexpansível de nitinol para o tratamento das lesões obstrutivas do segmento fêmoro-poplíteo em pacientes com doença arterial obstrutiva periférica sintomática com lesões de até 15 cm de comprimento.

A angioplastia com balão farmacológico mostrou-se segura, não apresentando diferença na incidência de eventos clínicos adversos (amputação, infarto agudo do miocárdio e óbito) no período de 12 meses, em relação a angioplastia com stent de nitinol.

O balão farmacológico é comparável a angioplastia com stent de nitinol quanto a eficácia clínica, apresentando incremento tanto no Índice Tornozelo-Braquial quanto na classificação de Rutherford.

Com os resultados observados, consideramos que o tratamento da DAOP através da angioplastia com BF no segmento fêmoro-poplíteo é uma opção indispensável dentro do arsenal de cirurgião endovascular, devendo ser considerada uma alternativa elegante com resultados comparável a angioplastia com stent de nitinol, com a vantagem de preservar a arquitetura do vaso sem nenhum metal.

8 ANEXOS

8 ANEXOS

8.1 ANEXO A - PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA

INSTITUTO DANTE
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANGIOPLASTIA COM BALÃO FARMACOLÓGICO VERSUS IMPLANTE DE STENT DE NITINOL NA ARTÉRIA FEMORAL SUPERFICIAL

Pesquisador: Bruno Lorenção de Almeida

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 08892912.6.0000.5462

Instituição Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - SP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 133.391

Data da Relatoria: 29/10/2012

Apresentação do Projeto:

Aprovado - Estudo prospectivo, randomizado, unicentrico, envolvendo pacientes com isquemia crítica de membro inferior - Rutherford 3 ou superior (17) - e documentação angiográfica de estenose maior que 70% ou oclusão em artéria femoral superficial. A coleta de dados terá duração de 12 meses e o acompanhamento, os 12 meses seguintes. A duração total do projeto é de quatro anos.

Objetivo da Pesquisa:

Aprovado- Objetivo Primário:

Avaliar se os resultados do balão farmacológico são equivalentes ao implante de stent de nitinol no território da Artéria Femoral Superficial, analisando a perviedade primária ao longo de um ano, através do eco-Doppler colorido.

Objetivo Secundário:

Comparar a eficácia entre os dois métodos através da análise do Índice Tornozelo-braquial, Classificação de Rutherford e Taxa de revascularização de lesão alvo, ao longo de um ano. Analisar a incidência de eventos clínicos ζ amputação, infarto agudo do miocárdio, óbito ζ ao longo de um ano.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Aprovado - Riscos:

Neste estudo existem os riscos relacionados aos procedimentos tradicionais de angioplastia de

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
Bairro: CEP: 04.012-909
UF: SP **Município:**
Telefone: (115)085--6040 **Fax:** (115)085--6040 **E-mail:** cep@dantepazzanese.org.br

INSTITUTO DANTE
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA



membros inferiores (pernas) com balão ou stent e ao uso de contraste iodado, sendo as principais: sangramento do local da punção arterial, hematomas, oclusão arterial e reações alérgicas ao meio de contraste. Todas essas possíveis situações serão explicadas de forma simples e clara a todos os pacientes no momento da inclusão no trabalho. A taxa dessas complicações em procedimentos terapêuticos não ultrapassa 2%. O medicamento utilizado no balão de angioplastia tem ação somente na parede da artéria e não possui dose suficiente para provocar efeitos colaterais.

Benefícios:

Os benefícios da angioplastia da artéria femoral superficial com balão ou stent são decorrentes da restituição do fluxo de sangue para o membro inferior (perna) tratado podendo levar à melhora de feridas e melhora da dor ao caminhar.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

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

b)O Comitê de Ética em Pesquisa avaliou o Protocolo de Estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

c)O Comitê de Ética em Pesquisa segue os preceitos das resoluções CNS196/96, 251/97 e 292/99, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Conselho Nacional de Ética em Pesquisa / Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Aprovado - çProtocolo de Estudo Clínico/ Tese de Doutorado ç Aprovado

çTermo de Consentimento Livre e Esclarecido ç Aprovado

çDeclaração de Orientação e Co-orientação ç Entregue

çCarta de Submissão ao CEP ç Entregue

çDeclaração de Realização do Estudo: Dr. Nilo Mitsuru Izukawa; Dr. Antonio Massamitsu Kambara ç Entregue

çDeclarações do Pesquisador: Forma de Recrutamento; Declaração de Propriedade das Informações; Declaração de Manuseio de Material Biológico; Publicação dos Resultados da Pesquisa; Declaração de Responsabilidade, Direitos e Obrigações; Justificativa para Orçamento Financeiro; Termo de Compromisso do Investigador; Lista de Centros Participantes; Declaração de

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar

Bairro: CEP: 04.012-909

UF: SP **Município:**

Telefone: (115)085--6040

Fax: (115)085--6040

E-mail: cep@dantepazzanese.org.br

INSTITUTO DANTE
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA



Riscos e Benefícios; Declaração de Confidencialidade; Declaração de Compromisso de Notificação de EAS ao CEP; Declaração sobre Currículo Lattes ¿ Entregue

¿Currículo do Pesquisador ¿ Entregue

¿Folha de Rosto ¿ Entregue

Recomendações:

- a. Informar imediatamente relatório sobre qualquer evento adverso ocorrido
- b. Comunicar qualquer alteração no projeto e no TCLE.
- c. Elaborar e apresentar ao CEP os relatórios parcial e final sobre a pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Protocolo avaliado e aprovado por este Comitê de Ética em Pesquisa em 29 de outubro de 2012.

29 de Outubro de 2012

Assinador por:
Pedro Silvio Farsky
(Coordenador)

Anexo B – Contrato de Doação para a Pesquisa.

GRANT AGREEMENT FOR RESEARCH	CONTRATO DE DOAÇÃO PARA PESQUISA
<p>Medtronic Comercial Ltda., headquartered at rua Joaquim Floriano, no. 100, 5, 7 e 12 floors, city of São Paulo, São Paulo state, zip code 04534-000, enrolled with the legal entities registry (CNPJ) under number 01.772.798/0001-52 (hereafter "Medtronic"), in this act represented by its General Director, Oscar Costa Porto, Id no. 7.913.559-6, enrolled with CPF under no. 052.120.518-27;</p>	<p>Medtronic Comercial Ltda., com sede na rua Joaquim Floriano, nº 100, 5º, 7º e 12º andares, município de São Paulo, estado de São Paulo, CEP 04534-000, inscrita no CNPJ sob o nº 01.772.798/0001-52 (doravante "Medtronic"), neste ato representada por seu Diretor Geral, Oscar Costa Porto, portador da Cédula de Identidade de RG nº 7.913.559-6, inscrito no CPF sob o nº 052.120.518-27;</p>
<p>Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Av. Dr. Dante Pazzanese, 500, Vila Mariana, city of São Paulo, São Paulo state, zip code 04012-909, enrolled with CNPJ under number 46.374.500/0009-41 (hereafter, "Consenting Interventient Party"), in this act represented by its Technical Director, Dr. Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa, Brazilian, married, Id no. 4.879.774-1, enrolled with CPF under no. 031.153.138-53;</p>	<p>Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Av. Dr. Dante Pazzanese, 500, Av. Dr. Dante Pazzanese, 500, Vila Mariana, município de São Paulo, estado de São Paulo, CEP 04012-909, inscrita no CNPJ sob o nº 46.374.500/0009-41 (doravante "INSTITUIÇÃO ANUENTE"), neste ato representado, respectivamente, por sua Diretora Técnica, Dra. Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa, portadora da Cédula de Identidade RG n.º 4.879.774-1 e do CPF sob o nº 031.153.138-53;</p>
<p>Fundação Adib Jatene, headquartered at Av. Dr. Dante Pazzanese, 500, Vila Mariana, city of São Paulo, state of São Paulo, zip code 04012-909, enrolled with CNPJ under number 53.725.560/0001-70 (hereafter "Foundation"), in this act represented by its President Director, Dr. Luiz Carlos Bento de Souza, Id no. 3.779.351, enrolled with CPF under no. 005.980.118-20;</p>	<p>Fundação Adib Jatene, com sede na Av. Dr. Dante Pazzanese, 500, Vila Mariana, município de São Paulo, estado de São Paulo, CEP 04012-909, inscrita no CNPJ sob o nº 53.725.560/0001-70 (doravante "Fundação"), neste ato representada, respectivamente, por seu Diretor Presidente, Dr. Luiz Carlos Bento de Souza, portador da Cédula de Identidade RG n.º 3.779.351 e do CPF sob o nº 005.980.118-20;</p>
<p>DR. BRUNO LORENÇÃO DE ALMEIDA, Brazilian, single, Vascular Surgeon and Angiologist, enrolled with CRM/ES 8206 and with CPF under no. 084.559.817-17, with business address at the Consenting Interventient Party ("Researcher"); and</p>	<p>DR. BRUNO LORENÇÃO DE ALMEIDA, brasileiro, solteiro, Médico Cirurgião Vascular e Angiologista, inscrito no CRM/ES sob o nº 8206 e no e do CPF nº 084.559.817-17, com endereço comercial na Instituição Anuente ("Pesquisador"); e</p>
<p>DR. ANTÔNIO MASSAMITSU KAMBARA, Brazilian, single, Interventional Radiologist, enrolled with CRM/SP under no. 25966 e CPF under no. 747.153.648-91, with business address at the Consenting Interventient Party ("Co-Researcher").</p>	<p>DR. ANTÔNIO MASSAMITSU KAMBARA, brasileiro, solteiro, Médico Radiologista Intervencionista, inscrito no CRM/SP sob o nº 25966 e no CPF sob o nº 747.153.648-91, com endereço comercial na Instituição Anuente ("Co-Pesquisador").</p>
<p>WHEREAS, Researcher developed a research project which intends to evaluate whether the results of drug eluting balloon are equivalent to the Nitinol stent implantation in the Superficial Femoral Artery, analyzing the primary patency within one year using the Color Doppler ultrasound (hereafter, "Research"), as further described in the research protocol entitled: "<i>Angioplastica com balao farmacologico versus implante de stent de nitinol</i>"</p>	<p>CONSIDERANDO QUE o Pesquisador desenvolveu um projeto de pesquisa que visa avaliar se os resultados do balão eluido com droga são equivalentes ao implante de stent de nitinol no território da Artéria Femoral Superficial, analisando a perviedade primária ao longo de um ano, através do eco-Doppler colorido (doravante "Pesquisa"), conforme descrito adiante no protocolo de pesquisa intitulado: "<i>Angioplastica com balao farmacologico</i>"</p>

<p><i>para tratamento das lesões críticas sintomáticas de artéria femoral superficial” (the “Protocol”);</i></p> <p>WHEREAS, Consenting Interventient Party, Researcher, Co-Researcher and Foundation require equipment grant to be used in the Research;</p> <p>WHEREAS, the Foundation is empowered by Social Statute, to enter agreements on behalf of the Consenting Interventient Party and for the benefit of it;</p> <p>WHEREAS, Medtronic, being interested in the results of such Research, is willing to grant such equipment to the Foundation in order to the Researcher and the Co-Researcher to conduct the Research in the Researcher Center subject to the terms and provisions of this Grant Agreement for Research.</p> <p>The parties agree to enter into this Grant Agreement for Research (hereafter "Agreement"), which shall be governed by the following terms and conditions:</p> <p style="text-align: center;">1. PURPOSE AND SCOPE OF THE AGREEMENT</p> <p>1.1. Researcher and Co-Researcher agree to diligently perform the Research in compliance with the Protocol and all applicable laws and regulations and shall ensure that, where applicable, informed consent of each patient participating in the Research and Ethics Committee approval have been obtained.</p> <p>1.2. Researcher and Co-Researcher shall ensure that any personal data, in particular relating to the health conditions of patients, is protected as required by applicable law, that any necessary consents for provision of such data are obtained and the patient information data provided to Medtronic shall not contain any identifying characteristics.</p> <p>1.3. Researcher and Co-Researcher shall keep Medtronic informed of the progress of the Research by written quarterly reports and a complete written final report at the end of the term, which shall be in form and substance to be mutually agreed by the Parties.</p>	<p><i>versus implante de stent de nitinol para tratamento das lesões críticas sintomáticas de artéria femoral superficial” (o “Protocolo”);</i></p> <p>CONSIDERANDO QUE o Pesquisador, o Co-Pesquisador e a Fundação, requerem doação de equipamentos a serem utilizados na Pesquisa;</p> <p>CONSIDERANDO QUE a Fundação é habilitada por Estatuto da Fundação a celebrar contrato em nome da INSTITUIÇÃO ANUENTE e em benefício deste;</p> <p>CONSIDERANDO QUE a Medtronic, interessada nos resultados de tal Pesquisa, deseja doar tais equipamentos à Fundação, para uso do para uso do Pesquisador e do Co-Pesquisador nas dependências da Instituição Anuente para conduzir a Pesquisa de acordo com os termos e as cláusulas deste Contrato de Doação para Pesquisa.</p> <p>As partes concordam em celebrar o presente Contrato de Doação para Pesquisa (doravante “Contrato”), que será regido pelos seguintes termos e condições:</p> <p style="text-align: center;">1. OBJETIVO E ESCOPO DO CONTRATO</p> <p>1.1. O Pesquisador e o Co-Pesquisador concordam em realizar diligentemente a Pesquisa de acordo com o Protocolo e todas as leis e regulamentos aplicáveis e assegurará, quando cabível, que a aprovação do consentimento informado de cada paciente que participa da Comissão de Pesquisa e Ética seja obtida.</p> <p>1.2. O Pesquisador e o Co-Pesquisador garantirão que quaisquer dados pessoais, particularmente em relação às condições de saúde dos pacientes, são protegidos conforme exigido pela lei aplicável, que quaisquer consentimentos necessários para o fornecimentos de tais dados são obtidos e que os dados com informações sobre os pacientes fornecidos à Medtronic não conterão quaisquer características identificadoras.</p> <p>1. O Pesquisador e o Co-Pesquisador manterão a Medtronic informada sobre o andamento da Pesquisa mediante relatórios escritos trimestralmente e um relatório final escrito completo no final do prazo, o qual será sob a forma e o conteúdo a serem mutuamente acordados pelas Partes.</p>
--	---

<p>1.4. Consenting Interventient Party states that Co-Researcher is a research advisor, Responsible for its Medical Section of Radiology and that Researcher is a Volunteer Medical assistant at its Center of Endovascular Interventions and a regular student at the pot-graduation program in Medicine/Technology and Cardiology Intervention at the University of São Paulo, institution which the Consenting Interventient Party is an Associate Entity. Therefore, both Researcher and Co-researcher duly have credentials to attend patients of the Research.</p> <p>1.5. If Researcher or Co-Researcher or both are unable, for any reason, to perform the duties under this Agreement, and Medtronic and Consenting Interventient Party are unable to agree upon a replacement for either or both within ninety (90) days from the time either or both cease to perform the duties contemplated in this Agreement, this Agreement shall automatically terminate without further action or notice.</p> <p>2. GRANT</p> <p>2.1. Medtronic will grant the Foundation for the Researcher and Co-Researcher use, 42 (forty two) units of In.Pact Admiral balloon under submission of the completed and signed Attachment 1, part of this Agreement, indicated as "Formulário de Solicitação de Material" e "Tracking pós implante", related to the study.</p> <p>2.1.1. Researcher and Co-Researcher shall, when filling the "Formulário de Solicitação de Material e tracking pós implante", inform the requested size of the In.Pact Admiral baloon.</p> <p>2.2. Foundation, Researcher and Co-Researcher, herein acknowledge that the equipment granted by Medtronic should be used only for purposes which are in accordance with the GLOBAL ANTI-CORRUPTION POLICY (Annex 3) of Medtronic and should be used according to their specific nature, respecting its purpose and functionality.</p> <p>2.3. Furthermore, Foundation, Consenting Interventient Party, Researcher and Co-Researcher recognize that the donated equipment shall not be used for personal benefit of members of the Consenting Interventient Party, the Researcher and the Co-Researcher or their agents, but for the well-</p>	<p>1.4. A INSTITUIÇÃO ANUENTE declara que o Co-Pesquisador é professor orientador e responsável por sua Seção Médica e que o Pesquisador é Médico assistente voluntário de seu Centro de Intervenções Endovasculares e aluno regular do curso de pós-graduação em Medicina/Tecnologia e Intervenção em Cardiologia da Universidade de São Paulo, instituição de ensino da qual a INSTITUIÇÃO ANUENTE é Entidade Associada. Desta forma, ambos são completamente credenciados para atender pacientes oriundos da Pesquisa.</p> <p>1.5. Se o Pesquisador ou o Co-Pesquisador ou ambos não forem capazes, por qualquer motivo, de desempenhar os deveres de acordo com este Contrato, e a concordar sobre uma substituição de qualquer um ou de ambos dentro de 90 (noventa) dias a partir do momento em que um ou ambos deixarem de cumprir os deveres contemplados neste Contrato, este Contrato rescindir-se-á automaticamente sem ação ou aviso adicional.</p> <p>2. DA DOAÇÃO</p> <p>2.1. A Medtronic doará à Fundação, para uso do Pesquisador e do Co-Pesquisador 42 (quarenta e duas) unidades de balão Admiral In.Pact mediante a apresentação do Formulário de Solicitação de Material e tracking pós implante, devidamente preenchidos e assinados, referente ao estudo em questão, conforme Anexo 1, parte integrante deste Contrato.</p> <p>2.1.1. O Pesquisador e o Copesquisador deverão, ao preencher o Formulário de Solicitação de Material e tracking pós implante, informar o tamanho requerido do balão Admiral In.Pact.</p> <p>2.2. A Fundação, o Pesquisador e o Co-Pesquisador, por meio deste Contrato reconhecem que os equipamentos doados pela Medtronic devem ser utilizados somente para fins que estejam de acordo com a POLÍTICA GLOBAL DE ANTICORRUPÇÃO (Anexo 3) da Medtronic e deverão ser utilizados de acordo com sua natureza específica, respeitando sua finalidade e funcionamento.</p> <p>2.3. Ademais, a Fundação, a INSTITUIÇÃO ANUENTE, o Pesquisador e o Co-Pesquisador reconhecem que os equipamentos doados não poderão ser utilizados para benefício pessoal dos funcionários da INSTITUIÇÃO ANUENTE, do Pesquisador e Co-Pesquisador ou de seus</p>
--	--

<p>being of the Research patients.</p> <p>2.4. Researcher, Co-Researcher and Foundation, regarding the granted equipment, recognize that:</p> <p>2.4.1. the facilities meet all legal and regulatory conditions and requirements, being able to receive the grant;</p> <p>2.4.2. will be used in accordance with the Protocol, applicable law and the terms of the Agreement;</p> <p>2.4.3. shall not charge their patients for the use of granted equipment;</p> <p>2.4.4. Co-researchers shall not charge fees for medical examinations;</p> <p>2.4.5. there is no link for buying Medtronic Products; and</p> <p>2.4.6. there will be no benefit to no particular individual.</p>	<p>prepostos, mas sim visando o bem dos pacientes da Pesquisa.</p> <p>2.4. O Pesquisador, o Co-Pesquisador e a Fundação, quanto aos equipamentos doados, reconhecem que:</p> <p>2.4.1. as instalações atendem a todas as condições e requisitos legais e regulatórios, estando apta a receber a doação;</p> <p>2.4.2. serão utilizados de acordo com o Protocolo, a legislação aplicável e os termos do Contrato;</p> <p>2.4.3. não poderá cobrar de seus pacientes pela utilização dos equipamentos doados;</p> <p>2.4.4. os Co-pesquisadores não poderão cobrar honorários médicos pela realização de exames;</p> <p>2.4.5. não há vínculo com a compra de produtos da Medtronic; e</p> <p>2.4.6. não haverá qualquer benefício a qualquer pessoa em especial.</p>
<p>3. CONFIDENTIALITY</p> <p>3.1. Any information acquired by either party concerning existing or contemplated products, services, processes, techniques, know-how or data of the other party (hereafter, "Confidential Information") shall be maintained in confidence. Confidential Information shall not be used by the recipient party without the disclosing party's written consent, except as necessary to perform the activities described in this Agreement or until the lapse of three (3) years from the date of expiration or cancellation of this Agreement, including any extensions thereof.</p> <p>3.2. The recipient party shall incur no obligation under Article 3.1 with respect to information which:</p> <p>3.2.1. is known to the recipient before the Effective Date of this Agreement, and not impressed already with any obligation of confidentiality to the disclosing party; or</p> <p>3.2.2. is or becomes publicly known without the fault of the recipient; or</p>	<p>3. CONFIDENCIALIDADE</p> <p>3.1. Quaisquer informações adquiridas por qualquer uma das partes sobre produtos existentes ou contemplados, serviços, processos, técnicas, know-how ou dados da outra parte (doravante, "Informações Confidenciais") serão mantidas sob confidencialidade. As Informações Confidenciais não serão usadas pela parte recebedora sem o consentimento escrito da parte reveladora, exceto conforme necessário para desempenhar as atividades descritas neste Contrato ou até o transcurso de 3 (três) anos da data da expiração ou do cancelamento deste Contrato, incluindo quaisquer prorrogações do mesmo.</p> <p>3.2. A parte recebedora não incorrerá com qualquer obrigação de acordo com a Cláusula 3.1 com respeito às informações que:</p> <p>3.2.1. forem conhecidas da parte recebedora antes da Data da Entrada em Vigor deste Contrato, e não vinculadas já com qualquer obrigação de confidencialidade à parte reveladora; ou</p> <p>3.2.2. forem ou se tornarem publicamente conhecidas não por culpa da parte recebedora; ou</p>

<p>3.2.3. is obtained by the recipient from a third party in circumstances where the recipient has no reason to believe that there has been a breach of an obligation of confidentiality owed to the discloser; or</p> <p>3.2.4. is independently developed by the recipient; or</p> <p>3.2.5. is approved for release in writing by an authorized representative of the disclosing party; or</p> <p>3.2.6. the recipient is specifically required to disclose pursuant to any law or to an order of any Court of competent jurisdiction in order to fulfill the Court Order but the recipient is only released from its obligation to the extent of such order.</p> <p>3.3. Upon the termination of this Agreement for any reason, each party shall, upon request, return to the other party all data, information and materials of any kind which constitute Confidential Information; provided that a party may retain copies or originals of such documents as may be required by national, state and local laws and regulations.</p>	<p>3.2.3. forem obtidas pela parte recebedora de terceiros sob circunstâncias que a parte recebedora não tenha motivo para acreditar que houve violação da obrigação de confidencialidade devida à parte reveladora; ou</p> <p>3.2.4. forem desenvolvidas independentemente pela parte recebedora; ou</p> <p>3.2.5. forem aprovadas para divulgação por escrito por um representante autorizado da parte reveladora; ou</p> <p>3.2.6. a parte recebedora for exigida especificamente para revelar conforme determinado por lei ou a pedido de qualquer juízo competente para cumprir a Ordem Judicial, porém a parte recebedora somente for liberada da sua obrigação na medida de tal ordem.</p> <p>3.3. No advento da rescisão deste Contrato por qualquer motivo, cada uma das partes deverá, mediante solicitação, devolver à outra parte todos os dados, as informações e os materiais de qualquer tipo que constituam Informações Confidenciais, ficando certo, no entanto, que uma das partes poderá reter cópias ou originais de tais documentos, conforme venha a ser exigido pelas leis e pelos regulamentos nacionais, estaduais e locais.</p>
<p>4. IDEAS/ASSIGNMENT</p>	<p>4. IDEIAS/CESSÃO</p>
<p>4.1. Ideas, inventions, improvements or suggestions that are: (a) solely conceived of by Consenting Intervent Party, Researcher and Co-Researcher or (b) jointly conceived of by Consenting Intervent Party, Researcher and Co-Researcher and another person who is not a Medtronic employee; and that result directly from the performance of the activities described in this Agreement, whether or not patentable (hereafter, "Ideas"), shall belong to Consenting Intervent Party/Researcher/Co-Researcher. Consenting Intervent Party/Researcher/Co-Researcher agree to disclose promptly all such Ideas, whether made alone or in conjunction with others, to Medtronic.</p>	<p>4.1. Idéias, invenções, aprimoramentos ou sugestões que sejam: (a) somente concebidas pela INSTITUIÇÃO ANUENTE, o Pesquisador e o Co-Pesquisador; ou (b) concebidas em conjunto com a INSTITUIÇÃO ANUENTE, o Pesquisador e o Co-Pesquisador e outra pessoa que não seja um funcionário da Medtronic; e isso resultar diretamente do desempenho das atividades descritas neste Contrato, seja ou não patenteáveis (doravante, "Ideias"), pertencerão à INSTITUIÇÃO ANUENTE/Pesquisador/Co-Pesquisador. A INSTITUIÇÃO ANUENTE/Pesquisador/Co-Pesquisador concorda em revelar prontamente todas tais Idéias, seja em separado ou em conjunto com outros, para a Medtronic.</p>
<p>4.2. Background Intellectual Property means intellectual property rights, which are owned by either party, which exist at the Effective Date or may arise prior to the expiry of this Agreement and independently of this Agreement. For the avoidance of doubt any Background Intellectual</p>	<p>4.2. A Propriedade Intelectual Pré-existente significa os direitos de propriedade intelectual, de propriedade de qualquer uma das partes, que existam na Data da Entrada em Vigor ou que possam surgir antes da expiração deste Contrato e independentemente deste Contrato. Para evitar</p>

<p>Property rights belonging to the Consenting Interventient Party/Researcher/Co-Researcher and subsisting at the Effective Date shall remain the property of the Consenting Interventient Party/Researcher/Co-Researcher and any intellectual property rights created by the Consenting Interventient Party/Researcher/Co-Researcher during the course of this Agreement but not in connection with the objective hereunder shall become and shall remain the property of the Consenting Interventient Party/Researcher/Co-Researcher.</p>	<p>dúvidas, quaisquer direitos da Propriedade Intelectual pré-existentes pertencentes à INSTITUIÇÃO ANUENTE/Pesquisador/Co-Pesquisador e mantidos na Data de Entrada em Vigor permanecerão na propriedade da INSTITUIÇÃO ANUENTE/Pesquisador/Co-Pesquisador e quaisquer direitos sobre a propriedade intelectual criados pela INSTITUIÇÃO ANUENTE/Pesquisador/Co-Pesquisador na vigência deste Contrato, porém, mas não em relação ao objetivo sob este contrato tornar-se-ão e permanecerão na propriedade da INSTITUIÇÃO ANUENTE/Pesquisador/Co-Pesquisador.</p>
<p>5. COPYRIGHT PROTECTED MATERIALS & PUBLICATIONS</p>	<p>5. MATERIAIS & PUBLICAÇÕES PROTEGIDOS PELOS DIREITOS AUTORAIS</p>
<p>5.1. It is contemplated that Consenting Interventient Party/Researcher/Co-Researcher may develop copyright protected materials such as written updates describing research results in the course of performing the activities described in this Agreement (the "Protected Materials"). In case such material is protected by author Rights, Medtronic shall concede to Researcher, Co-Researcher and Consenting Interventient Party a License to use, reproduce and distribute the Protected Materials</p>	<p>5.1. Fica contemplado que INSTITUIÇÃO ANUENTE/Pesquisador/Co-Pesquisador poderá desenvolver materiais protegidos por direitos autorais tais como atualizações escritas descrevendo os resultados da pesquisa no curso da execução das atividades descritas neste Contrato (os "Materiais Protegidos"). No caso destes materiais estarem protegidos por direitos autorais, a Medtronic concederá ao Pesquisador, ao Copesquisador e à Instituição Anuente licença para usar, reproduzir e distribuir os Materiais Protegidos.</p>
<p>5.2. For any publication or presentation of the results of the Research or any portion thereof, a manuscript of the paper, abstract or other materials will be provided by Consenting Interventient Party/Researcher/Co-Researcher to Medtronic for its approval and sending feedback which maxim deadline shall be at least fourteen (14) days for manuscripts and thirty (30) days for presentations prior to outside submission. Medtronic shall have the right to request reasonable modifications of any manuscript or other materials to be published or presented, if such manuscript or materials will jeopardize any Patent Application, any commercial interest in keeping any portion of the Intellectual Property as a trade secret, or any future commercial interest relating to the sale of the products which are the subject of the Research. Notwithstanding the concession of such right, this shall not prevent that the data is published, in case the Research is or has been conducted in a methodological and adequate manner, supported by an IRB. Medtronic shall also have the right to request submission for publication, publication or</p>	<p>5.2. Para qualquer publicação ou apresentação dos resultados da Pesquisa ou de qualquer parte da mesma, um manuscrito do documento, resumo ou outros materiais serão fornecidos pela Instituição Anuente ,Pesquisador e Copesquisador para a Medtronic para sua aprovação e envio de resposta cujo prazo máximo será de pelo menos 14 (quatorze) dias para os manuscritos e 30 (trinta) dias para apresentações antes da submissão para apresentação externa. A Medtronic terá o direito de solicitar modificações razoáveis, apresentando a conclusão de sua análise em até 60 (sessenta) dias, de qualquer manuscrito ou outros materiais a serem publicados ou apresentados, se tal manuscrito ou materiais colocarem em perigo qualquer Pedido de Patente, qualquer interesse comercial em manter qualquer parte da Propriedade Intelectual como segredo comercial, ou qualquer interesse comercial relativo à venda dos produtos objeto da Pesquisa. Apesar da concessão deste direito, este não deverá impedir que os dados sejam publicados, caso a pesquisa seja ou tenha sido conduzida de maneira</p>

<p>presentation of information relating to the Research to be held back for a defined or an indefinite period at Medtronic's discretion, if Medtronic deems this appropriate to establish and preserve its title to and rights in the Intellectual Property and in particular in order to secure additional patent protection.</p> <p>5.2.1. Researcher has autonomy to publish the Research data, even before the end of it, provided that the recommendations herein are duly followed.</p> <p>5.3. Nothing in this Agreement shall prevent any student of the Consenting Interventient Party from submitting for a degree of the Consenting Interventient Party a thesis based on the work carried out under the Agreement, the examination of such a thesis by examiners appointed by the Consenting Interventient Party.</p> <p>6. WARRANTIES AND COVENANTS</p> <p>6.1. Foundation, Consenting Interventient Party and the person signing this Agreement on its behalf, and Researcher each represents and warrants that Donee, Consenting Interventient Party, Researcher and Co-Researcher have full right and authority to enter into this Agreement under Brazil law, including the internal rules of Donee and Consenting Interventient Party and that, where and whenever required, Consenting Interventient Party has or shall secure in a timely manner, any and all necessary notifications or approvals, administrative or governmental, including, the rules of RDC 39 of Ministry of Health, authorizations from any medical institutions where the activities described in this Agreement are to be performed in whole or in part.</p> <p>6.2. Foundation, Researcher and Co-Researcher represent and warrant that all medical devices received under this Agreement are only for the performance of the activities described in this Agreement, and that receipt of such medical devices are in all respects in full accordance with all applicable laws, regulations and policies.</p>	<p>metodologicamente adequada, respaldada por um Comitê de Ética Médica. A Medtronic também terá o direito de solicitar a apresentação para publicação ou apresentação de informações relativas à Pesquisa a serem retidas por um período definido ou indefinido à discricão da Medtronic, se a Medtronic considerar isto apropriado para estabelecer e preservar sua propriedade de e direitos sobre a Propriedade Intelectual, e especificamente, para garantir a proteção de patente adicional.</p> <p>5.2.1. O Pesquisador possui autonomia para publicar os dados da Pesquisa, mesmo antes do término desta, desde que seguidas as recomendações constantes no Contrato.</p> <p>5.3. Nada neste Contrato impedirá qualquer estudante da INSTITUIÇÃO ANUENTE de apresentar à INSTITUIÇÃO ANUENTE uma tese com base no trabalho realizado nos termos do Contrato, o exame de tal tese pelos examinadores indicados pela INSTITUIÇÃO ANUENTE.</p> <p>6. GARANTIAS E AVENÇAS</p> <p>6.1. A Fundação, a INSTITUIÇÃO ANUENTE, a pessoa que assina este Contrato em seu nome, o Pesquisador e o Co-Pesquisador declaram e garantem que a Fundação, a INSTITUIÇÃO ANUENTE, o Pesquisador e o Co-Pesquisador têm pleno direito e poderes para firmar este Contrato de acordo com a lei do Brasil incluindo as normas internas da Donatária e da INSTITUIÇÃO ANUENTE, e que onde e quando necessário, o Pesquisador e o Co-Pesquisador têm e garantirão de forma oportuna todas e quaisquer notificações ou aprovações necessárias, administrativas ou governamentais, incluindo, as normas da RDC 39 do Ministério da Saúde, autorizações de quaisquer instituições médicas onde as atividades descritas neste Contrato deverão ser executadas no todo ou em parte.</p> <p>6.2. O Pesquisador, Co-Pesquisador e a Fundação declaram e garantem que todos os dispositivos médicos recebidos sob este Contrato destinam-se somente para a execução das atividades descritas neste Contrato, e esse recebimento de tais valores está totalmente de acordo com todas as leis, regulamentos e políticas aplicáveis.</p>
---	---

<p>6.3. Foundation, Researcher and Co-Researcher represent and warrant that there are no outstanding obligations or agreements which are inconsistent or in conflict with the execution or performance of the activities described in this Agreement.</p> <p>6.4. It is recognized that Consenting Interventient Party, Researcher and Co-Researcher shall be entitled to participate in normal studies of other manufacturers' products as would be reasonable within the exercise of Consenting Interventient Party's or Researcher's or Co-Researcher's professional responsibilities, provided such participation will not jeopardize in any way Consenting Interventient Party's or Researcher's or Co-Researcher's duties and obligations under this Agreement.</p> <p>6.5. Researcher and Co-Researcher agree that they will disclose Medtronic's grant (pursuant to articles 3 and 4) for the conduct of the Research in any and all material related to Research, including, but not limited to, any presentation or publication made by Consenting Interventient Party or Researcher, ensuring total transparency about this grant as the Resolution 1974/2011 from the Federal Council of Medicine.</p> <p>6.6. Consenting Interventient Party, Researcher and Co-Researcher agree that Medtronic may store, in a global electronic database, for Medtronic's ongoing and future processing and use, contract and administrative information, including personal data (<i>i.e.</i>, name, address, <i>etc.</i>) in relation to Consenting Interventient Party, Researcher and Co-Researcher. Consenting Interventient Party, Researcher and Co-Researcher further agree that such information may be provided to other Medtronic entities, including Medtronic, Inc. in the United States and any appropriate regulatory authority, consistent with Medtronic's obligations to same.</p>	<p>6.3. A Fundação, o Pesquisador e o Co-Pesquisador declaram e garantem não haver obrigações pendentes ou acordos incompatíveis ou conflitantes com a execução ou o desempenho das atividades descritas neste Contrato.</p> <p>6.4. Fica reconhecido que a INSTITUIÇÃO ANUENTE, o Pesquisador e o Co-Pesquisador terão direito de participar em estudos normais de outros produtos dos fabricantes como seria razoável no exercício das responsabilidades profissionais da INSTITUIÇÃO ANUENTE ou do Pesquisador ou do Co-Pesquisador, ficando certo, no entanto, que tal participação não colocará em perigo de nenhuma maneira os deveres e as obrigações da INSTITUIÇÃO ANUENTE ou do Pesquisador ou do Co-Pesquisador sob este Contrato.</p> <p>6.5. O Pesquisador e o Co-Pesquisador concordam em divulgar a doação da Medtronic (previstos nas cláusulas 3 e 4) para a condução do Estudo em todo e qualquer material relacionado ao Estudo, incluindo, mas não limitado, a qualquer apresentação ou publicação feita pela INSTITUIÇÃO ANUENTE e o Pesquisador, assegurando total transparência acerca desta doação e nos termos da Resolução 1974/2011, publicada pelo Conselho Federal de Medicina.</p> <p>6.6. A INSTITUIÇÃO ANUENTE, o Pesquisador e o Co-Pesquisador concordam que a Medtronic poderá armazenar, em um banco de dados eletrônico global, para processamento e uso contínuo e futuro da Medtronic, informações contratuais e administrativas, incluindo dados pessoais (<i>i.e.</i>, nome, endereço, <i>etc.</i>) em relação à INSTITUIÇÃO ANUENTE, ao Pesquisador e ao Co-Pesquisador. A INSTITUIÇÃO ANUENTE, o Pesquisador e o Co-Pesquisador concordam ainda que tais informações poderão ser fornecidas a outras entidades da Medtronic, incluindo Medtronic, Inc. nos Estados Unidos e quaisquer autoridades reguladoras apropriadas, compatíveis com as obrigações da Medtronic com a mesma.</p>
<p>7. TERM AND TERMINATION</p> <p>7.1. This Agreement shall become effective as of the last signature date ("Effective Date") set forth below.</p> <p>7.2. This Agreement shall continue in effect until (1) December 31, 2016; or (2) it is being terminated, in accordance to section 7.3.</p>	<p>7. VIGÊNCIA E RESCISÃO</p> <p>7.1. Este Contrato passará a vigorar na data da última assinatura ("Data da Entrada em Vigor") abaixo.</p> <p>7.2. Este Contrato permanecerá em vigência até: (1) 31 de dezembro de 2016; ou (2) sua rescisão, de acordo com o disposto no item 7.3.</p>

<p>7.3. If either party to this Agreement should breach any provision hereof, the injured party may give written notice of the breach to the defaulting party. If such breach is not remedied within 30 (thirty) days of a written notice thereof, the complaining party may terminate this Agreement immediately by providing written notice to the defaulting party. The failure of a party to so terminate this Agreement due to a breach on the part of the other party shall not constitute a waiver of its right to so terminate on the basis of any subsequent breach.</p>	<p>7.3. Se qualquer das partes deste Contrato violar qualquer cláusula deste Contrato, a parte prejudicada poderá fornecer aviso sobre a violação à parte inadimplente. Se tal violação não for sanada dentro de 30 (trinta) dias de aviso escrito sobre a mesma, a parte que reclama poderá rescindir este Contrato imediatamente mediante envio de aviso escrito à parte inadimplente. A falha de uma parte em assim rescindir este Contrato em virtude de violação da outra parte não constituirá renúncia do seu direito de assim rescindir com base em qualquer violação posterior.</p>
<p>8. MISCELLANEOUS</p>	<p>8. DIVERSOS</p>
<p>8.1. The parties declare that each one has their own and distinct legal personality, not existing neither can it be imputed solidarity and subsidiarity among them, relating to tax liabilities, pension or labor, arising out of from the Contract or from its execution, being liable, alone, each party, before third parties, Public Agencies and Judiciary for the acts performed by each of them.</p>	<p>8.1. As partes declaram que possuem personalidades jurídicas próprias e distintas entre si, não havendo e nem podendo ser imputado o estabelecimento de solidariedade ou subsidiariedade entre elas, em face das obrigações de natureza fiscal, previdenciária ou trabalhista, oriundas do Contrato ou de sua execução, respondendo, isoladamente, cada uma das partes, perante terceiros, Órgãos Públicos e Poder Judiciário pelos atos por si praticados.</p>
<p>8.2. This Agreement constitutes the only contract or understanding between the parties hereto or between any party hereto and any named or unnamed participant in the activities contemplated by this Agreement, relating to the subject matter of this Agreement. No amendments, changes, extensions or modifications to this Agreement shall be valid and binding except if in writing and signed by the parties hereto. This Agreement will be executed in 5 (five) copies of equal content and form, provided that any of them shall equally proof this Agreement.</p>	<p>8.2. Este Contrato constitui o único acordo ou entendimento entre as partes do mesmo ou entre qualquer uma das partes do presente e qualquer participante nomeado ou não, nas atividades contempladas por este Contrato relativas ao objeto deste Contrato. Nenhuma alteração, mudança, prorrogação ou modificação deste Contrato será válida e vinculativa, exceto se por escrito e assinada pelas partes do mesmo. Este Contrato será firmado em 5 (cinco) vias de igual teor e forma, sendo que cada uma delas poderá igualmente comprovar este Contrato.</p>
<p>8.3. This Agreement shall be construed and interpreted under and in accordance with the laws of Brazil.</p>	<p>8.3. Este Contrato será interpretado de acordo com as leis do Brasil.</p>
<p>8.4. Except as explicitly permitted in this Agreement, neither party may incur any liability on the other party's behalf nor bind them to any contractual or payment obligation without the prior written consent of that party.</p>	<p>8.4. Exceto conforme permitido expressamente neste Contrato, nenhuma das partes poderá assumir qualquer responsabilidade em nome da outra parte nem as vincular a qualquer obrigação contratual ou de pagamento sem o consentimento prévio e por escrito dessa parte.</p>
<p>8.5. Each party will be responsible for its executed the acts and/or omissions, provided that it is the faulting party duty to indemnify and be accounted for any claims and law suits, to the extent that the damage has been generated by the</p>	<p>8.5. Cada parte será responsável pelos atos e/ou omissões por ela praticados, cabendo à parte faltante o dever de indenizar e responder por quaisquer reivindicações e processos, na medida em que o dano gerado tenha ocorrido pela prática</p>

<p>practice of their acts and/or omissions.</p> <p>8.6. The official text of this Agreement shall be in the Portuguese language. Should the parties sign or execute a version of this Agreement in another language, any interpretation or construction thereof shall be based solely on the English language text.</p> <p>8.7. All references to Medtronic shall include its parent, Medtronic Inc., a Minnesota, U.S.A. company and all entities owned by Medtronic Inc. or by an entity in which Medtronic Inc. has a direct or indirect ownership of at least fifty percent. All references to the Parties shall include its employees, agents or representatives.</p> <p>8.8. No party shall use the name, trade name, trademark or logo, of the other party, either in writing or orally, without the other's written permission.</p> <p>8.9. All notices, demands, requests, submissions, reports or any other communications permitted or required to be given under this Agreement shall be sent to the parties at the addresses indicated on the first page of this Agreement and shall be deemed to have been validly effected if sent by registered mail to each of the parties at such address. Either party may, by notice to the other, change its address.</p>	<p>de seus atos e/ou omissões.</p> <p>8.6. O texto oficial deste Contrato será no idioma Português. Se as partes assinarem ou fizerem uma versão deste Contrato em outro idioma, qualquer interpretação do mesmo basear-se-á somente no texto no idioma Português.</p> <p>8.7. Todas as referências à Medtronic incluirão sua matriz, a Medtronic Inc., uma empresa em Minnesota, EUA e todas as entidades de propriedade da Medtronic Inc. na qual esta detenha propriedade direta ou indireta de pelo menos cinquenta por cento. Todas as referências às Partes incluirão seus funcionários, agentes ou representantes.</p> <p>8.8. Nenhuma das partes usará a denominação, o nome comercial, a marca registrada ou o logotipo da outra parte, seja por escrito ou verbalmente sem a permissão escrita da outra parte.</p> <p>8.9. Todos os avisos, exigências, solicitações, apresentações, relatórios ou quaisquer outros comunicados permitidos os requeridos para serem dados sob este Contrato serão enviados às partes nos endereços indicados na primeira página deste Contrato e serão considerados como tendo sido validamente efetuados por correspondência registrada a cada uma das partes em tal endereço. Cada uma das partes poderá, mediante aviso à outra, mudar seu endereço.</p>
--	---

<p>*****</p> <p>IN WITNESS WHEREOF, the parties have executed this Agreement.</p>	<p>*****</p> <p>EM TESTEMUNHO DO QUE, as partes assinaram este Contrato.</p>
--	---

MEDTRONIC

By: _____
 Oscar Porto
 Vice-Presidente

Date/Data:
 Place/Local: São Paulo/SP

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

By: _____
 Dra. Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa
 Diretora Técnica

Date/Data:
 Place/Local:

Fundação Adib Jatene

By: _____
 Dr. Luiz Carlos Bento de Souza
 Diretor Presidente

Date/Data:
 Place/Local:

 Dr. Bruno Lourenção de Almeida
 Pesquisador

Place/Local & Date/Data:

 Antônio Massamitsu Kambara
 Co-Pesquisador

Place/Local & Date/Data:

Witnesses/Testemunhas

 Name/Nome:
 CPF:

 Name/Nome:
 CPF:

Attachment 1 /Anexo 1**Formulário para Solicitação de Material do Estudo
Critérios de Inclusão e Exclusão**

Estudo: Angioplastia com balão farmacológico versus implante de stent de nitinol na artéria femoral superficial.

Fornecimento de produtos somente será realizado mediante a apresentação desse documento assinado.

I**Processo de Consentimento Informado**

- Número de ID do paciente: _____
- Consentimento Informado do Paciente Assinado e Datado (PIC)?
() Sim () Não - Não inclua o paciente no estudo
- Data do Consentimento Informado: ____/____/____ (dd/mm/aaaa)

Critérios de Inclusão

- 1- O paciente tem idade superior a 18 anos.
() Sim () Não
- 2- Paciente com isquemia crítica de membro inferior, Rutherford 3 ou superior, com documentação angiográfica de estenose maior que 70% ou oclusão em artéria femoral superficial, com extensão máxima de 10 cm.
() Sim () Não
- 3- O paciente com artéria poplíteas e ao menos uma artéria de perna devem estar pérvias.
() Sim () Não

Critérios de Exclusão

- 1- Gestação
() Sim () Não
- 2- Trombofilia, distúrbio de coagulação, presença de sangramento ativo ou recente.
() Sim () Não
- 3- Alergia severa ao contraste iodado.
() Sim () Não
- 4- Doença renal ou hepática grave.
() Sim () Não
- 5- Isquemia aguda do membro, by-pass cirúrgico ou angioplastia (com ou sem stent) prévia na artéria alvo.
() Sim () Não
- 6- Doença obstrutiva (estenose >50%) do território aorto-ilíaco ipsilateral à artéria alvo (caso o território aorto-ilíaco seja previamente tratado, o paciente poderá ser incluído).
() Sim () Não

Formulário para Solicitação de Material do Estudo v.2.0 de 14/Julho/2014

Página 1/2

Formulário para Solicitação de Material do Estudo Critérios de Inclusão e Exclusão



Estudo: Angioplastia com balão farmacológico versus implante de stent de nitinol na artéria femoral superficial.

Fornecimento de produtos somente será realizado mediante apresentação desse documento assinado.

Produto necessário para o paciente do estudo:

Códigos Produtos	Quantidade	Selecionar os produtos a serem fornecidos para o Estudo
In.PAct Admiral balão farmacológico		<input type="checkbox"/>

- Data programada para a cirurgia: ____/____/____
(dd/mm/aaaa)

Assinatura do Investigador e carimbo

____/____/____
Data (dd/mm/aaaa)

Enviar para Medtronic aos cuidados de Ties sa Simões e Nicole Garavello

tieessa.i.simoess@medtronic.com
nicole.m.garavello@medtronic.com

Attachment 2
Anexo 2

Tracking de fornecimento de material para estudos clínicos



Nome do Estudo: Angioplastica com balão farmacológico versus implante de stent de nitinol para tratamento das lesões críticas sintomáticas de artéria femoral superficial

Nome do Centro / Hospital: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Nome do Médico Investigador do estudo: Bruno Lourenção de Almeida

Produto usado no Estudo: Balão Farmacológico In.Pact Admiral

Página 1 de 1

Número do Paciente: _____ Data Procedimento: ____/____/____ (dd/mm/aaaa)

Produtos	Colar Etiqueta do produto Medtronic com número de serie e lote do produto
In.Pact Admiral	
In.Pact Admiral	

Assinatura do Investigador e Carimbo

____/____/____
Data (dd/mm/aaaa)

Fornecimento futuro de produtos somente será realizado mediante apresentação desse documento assinado.

Enviar para Medtronic aos cuidados de Tiessa Simões e Nicole Garavello

tiessa.i.simo@medtronic.com

nicole.m.garavello@medtronic.com

Tracking de fornecimento de material para estudos clínicos v.4.0 de 22/Agosto/2014

Attachment 3 GLOBAL ANTI-CORRUPTION POLICY



1. INTRODUCTION

The Medtronic Mission commits us to be "a company of dedication, honesty, integrity and service." The paying of bribes and other illegal or unethical payments, or engaging in any other unethical behavior, is contrary to Medtronic's corporate identity and the values described in our Mission. Corrupt behavior undermines our business, harms our reputation and impedes the ability of all medical device companies to compete fairly in the global marketplace. As the world's largest manufacturer of medical devices, Medtronic's responsibility, and the responsibility of every employee and those who act on our behalf, is to conduct our business ethically and with integrity. This mission and expectation applies globally, in every country where we do business.

2. PURPOSE

The purpose of this Policy is to ensure compliance by Medtronic employees and Business Partners with the requirements of all applicable anti-corruption laws and regulations, including the U.S. Foreign Corrupt Practices Act ("FCPA") and anti-corruption laws of other countries in which we or our Business Partners do business (collectively, "Anti-corruption Laws"). This Policy is also designed to provide employees and Business Partners with a clear statement of Medtronic's standards and expectations prohibiting the payment of bribes or other unethical payments or benefits and requiring accurate and detailed recording of payments or other transactions covered by applicable Anti-corruption Laws and this Policy. This Policy also provides guidance on how to avoid, manage and report actual or suspected violations of those laws or this Policy.

3. SCOPE OF APPLICABILITY

The Policy applies to all Medtronic employees and Business Partners anywhere in the world. All employees and Business Partners are expected to read and comply with this Policy and any related interpretive guidance and procedures issued by the Office of Ethics & Compliance, and to affirmatively take steps to ensure that their actions comply with this Policy.

4. STATEMENT OF POLICY

It is the policy of Medtronic that all employees and Business Partners comply with all applicable Anti-corruption Laws, including the FCPA and the anti-corruption laws of any other country in which Medtronic or its Business Partners does business. No employee nor Business Partner shall offer, pay, promise to pay, or authorize payment or the giving of money or Anything of Value (regardless of whether the payment or giving of Anything of Value is actually made or delivered), to any Customer, Foreign Official, or any other third party, for the purpose of

GLOBAL ANTI-CORRUPTION POLICY

OEC – PR4 | VERSION 1 | 07-FEB-2011

obtaining any Improper Business Advantage (whether or not such advantage is actually obtained).

All payments and other activities covered by this Policy must be accurately recorded in Medtronic's Books and Records in a timely manner and in reasonable detail. False, misleading, incomplete, inaccurate or artificial documenting, reporting or recording of payments or activities is strictly prohibited. This Policy supplements Medtronic's [Code of Conduct](#), [Business Conduct Standards](#), [World Wide Finance Manual](#), [Record Retention Schedule](#) and [International Distributor and Sales Agent Appointment, Contracting and Management Policy](#), which remain fully effective.

5. COMPLIANCE AND PENALTIES

Failure to comply with this Policy and any related interpretive guidance issued by the Office of Ethics & Compliance will be grounds for termination or other penalties. In addition, individuals in violation of applicable Anti-corruption Laws may be fined or imprisoned by government authorities for their misconduct.

6. REPORTING AND NON-RETIALIATION

Employees, officers, directors and Business Partners should report any activities they believe in good faith to be an actual or potential violation of this Policy to their managers, business contacts or through the Voice Your Concern Line at 1-800-488-3125 or click <http://voiceyourconcern.com>. Reports may be made anonymously. Medtronic prohibits retaliation for good faith reports of suspected misconduct.

Any questions concerning this Policy and any related interpretive guidance should be directed to your local geography compliance leader, or for Business Partners, to your local Medtronic contact. A list of business unit compliance contacts can be found at <http://mitintra.corp.medtronic.com/ci/BusinessUnitComplianceContacts.html>.

7. ADMINISTRATION AND IMPLEMENTATION OF THE POLICY

Medtronic's Chief Ethics and Compliance Officer is responsible for administering and interpreting this Policy under the oversight of the Audit Committee of our Board of Directors. The Chief Ethics and Compliance Officer and his or her designees shall establish and maintain procedures to implement and administer this Policy.

8. ROLES AND RESPONSIBILITIES

- A. **Employees** are expected to follow this Policy, including taking the following actions:
- model their conduct around this Policy and underlying ethical principles;
 - timely complete required training on this Policy;
 - report suspected violations of this Policy;
 - comply with internal procedures established by the applicable country controller and legal compliance manager to ensure compliance with this Policy, including the timely

GLOBAL ANTI-CORRUPTION POLICY

OEC – PR4 | VERSION 1 | 07-FEB-2011

and complete submission of required internal approval forms prior to entering into interactions with customers, foreign officials etc.;

- accurately document all transactions with Customers, Foreign Officials and Business Partners; and
- accurately report and record all documentation associated with Customers, Foreign Officials, and Business Partner interactions in a timely manner.

B. Sales and Marketing Managers are expected to:

- periodically reinforce this Policy through communication;
- model their conduct around this Policy and underlying ethical principles;
- ensure direct reports' timely complete required training;
- ensure direct reports' accurately and timely comply with internal processes established to secure compliance to the Policy;
- encourage candor in reporting suspected violations of this Policy;
- escalate reported concerns about violations of this Policy;
- discipline those who violate this Policy or underlying ethical principles; and
- prevent retaliation against any person or entity for reporting a concern about violation of this Policy.

Managers who retain, oversee or evaluate Business Partners are also responsible for complying with Medtronic's Distributor Policy and for ensuring that Business Partners:

- receive a copy of this Policy;
- are fully informed of the requirements and prohibitions of this Policy, the FCPA and other applicable Anti-corruption Laws;
- certify compliance with this Policy; and
- receive Medtronic-approved anti-corruption training.

C. Business Executives, General Managers and Other Business Leaders shall comply with, support and promote this Policy and its underlying principles.

D. Finance Employees are expected to:

- understand the financial classifications and codes used in our Books and Records to properly record marketing, meals, travel, donations, grants, sponsorship, gifts and other transactions with Customers, other Foreign Officials, and other third parties; and
- accurately and properly document and account for all transactions with Customers, Foreign Officials, and other third parties.

E. Compliance, Legal and Internal Auditors

- periodically review (at least bi-annually) the Policy and supporting procedures and design and ensure delivery of appropriate training and education;
- maintain and promote an anonymous/confidential reporting mechanism for suspected violations of this Policy and applicable Anti-corruption Laws;
- thoroughly investigate and document resolution of suspected or reported violations of this Policy or Anti-corruption Laws and take corrective action;

GLOBAL ANTI-CORRUPTION POLICY

OEC – PR4 | VERSION 1 | 07-FEB-2011

- ensure periodic audits and monitoring are conducted based upon risk assessment guidelines provided by the OEC; and
 - periodically evaluate the effectiveness of this Policy and the underlying Medtronic Global Anti-Corruption Program.
- F. **Business Partners** are expected to read this Policy and certify their compliance with the applicable elements of this Policy, as well as comply with the Distributor Policy. Business Partners are also required to take Medtronic-approved anti-corruption training and to certify in writing to Medtronic their participation in such training and compliance with the Policy.

9. POLICY OVERVIEW

This Policy prohibits:

- *Paying, offering or promising to pay Anything of Value, or*
- *authorizing the payment or delivery of Anything of Value,*
- *directly or indirectly,*
- *to any Customer, Foreign Official or other third party*
- *for the purpose of securing an Improper Business Advantage.*

This Policy requires:

- *accurate, timely, complete and detailed reporting and recording of all payments and other activities*
- *of any employee or Business Partner.*

The provisions of this Policy apply regardless of whether payment was actually made or Anything of Value was actually delivered, and regardless of whether any Improper Business Advantage was actually obtained. The Policy prohibits corrupt payments to Customers, Foreign Officials AND to any other third party, even if that third party is not a Customer or other Foreign Official.

No payments or other giving of Anything of Value covered by this Policy may be made to a Customer, Foreign Official or other third party in reliance on the laws of the local country without the prior written approval of the applicable country compliance officer.

GLOBAL ANTI-CORRUPTION POLICY

OEC – PR4 | VERSION 1 | 07-FEB-2011

10. DEFINITIONS

Term	Definition
Anything of Value or Item of Value	<p>Cash or any item with real or perceived value, given directly or indirectly, to a Customer, Foreign Official or other third party. "Anything of Value" includes, but is not limited to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cash; • discounts; • rebates; • use of materials, equipment, software, or facilities; • benefits; • gifts; • travel and lodging; • grants, donations, support for research; • sponsorships; • contractual arrangements; • loans; • tickets, entertainment; and • promise of employment. <p>There is no de minimus exception to what constitutes value of a particular item.</p>
Books and Records	All information and transactions contained in Medtronic's accounting or other financial systems, contract management or other data management systems, including all underlying supporting documentation related to any such transactions.
Business Advantage	<p>Includes but is not limited to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obtaining or retaining business with Medtronic or Business Partners; • directing business to Medtronic or Business Partners; • securing required approvals or permits for the development, testing, manufacturing, sale, distribution, import or export of Medtronic products; and • securing favorable tax treatment for Medtronic.
Business Partners	Agents, consultants, distributors, sales representatives, service-providers, joint-venture partners and other people or entities acting on Medtronic's behalf for working on, or involved with, Medtronic business and who interact with, or are likely to interact with, Customers or Foreign Officials.
Customers	Any person other than an individual patient, including without limitation, any medical or health care professional or entity, in a position to purchase, lease, recommend, use, influence or arrange for the purchase or lease of, or prescribe Medtronic products.
Employees	Any employee of Medtronic, Inc. or any of its affiliated entities.
Finance Employees	Employees who report, record or review transactions with Customers, Business Partners, Foreign Officials or any other third party, that are covered by this Policy.

GLOBAL ANTI-CORRUPTION POLICY

OEC – PR4 | VERSION 1 | 07-FEB-2011

Term	Definition
Foreign Official	<p>Any officer or employee of a non-U.S. government or any department, agency or instrumentality thereof, or any person acting in an official capacity for or on behalf of any such non-U.S. government, department, agency or instrumentality. Examples of Foreign Officials may include, but are not limited to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Customers, physicians, administrators, clinical researchers and other employees of state or government-run hospitals or other government-affiliated businesses; • Customers with government appointments, such as serving on a state-sponsored board or panel; • customs officials or employees; • procurement officials or employees; • licensing and permitting officials or employees; • product registration officials or employees; • tax official or employees; and • elected or appointed government employees; and • family members of any person deemed a "Foreign Official."
"Improper" Business Advantage	<p>Any Business Advantage for Medtronic secured, or intended to be secured, through providing Anything of Value to a Customer, Foreign Official, or other third person, except as specifically permitted under Medtronic policies such as the Medtronic Business Conduct Standards.</p>

Anexo 3

POLÍTICA GLOBAL DE ANTICORRUPÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A Missão da Medtronic nos compromete a sermos uma “*empresa de serviços dedicada, honesta e íntegra*”. O pagamento de propinas e outros pagamentos ilegais ou antiéticos, ou relacionados com qualquer outro comportamento antiético são contrários à identidade corporativa da Medtronic e aos valores descritos em nossa Missão. O comportamento corrupto enfraquece o nosso negócio, prejudica nossa reputação e impede a capacidade de todas as empresas de aparelhos e instrumentos médicos concorrerem de maneira justa no mercado global. Na qualidade de maior fabricante mundial de aparelhos e instrumentos médicos, a responsabilidade da Medtronic e a responsabilidade de cada funcionário e daqueles que agem em nosso nome é conduzir nosso negócio com ética e integridade. Esta missão e a expectativa são aplicáveis globalmente em cada país onde fazemos negócios.

2. OBJETIVO

O objetivo desta Política é garantir o cumprimento pelos funcionários da Medtronic e Parceiros Comerciais das exigências de todas as leis e regulamentos anticorrupção aplicáveis, incluindo a Lei dos EUA Contra Práticas de Corrupção no Exterior (“FCPA”) e leis anticorrupção de outros países onde nós ou nossos Parceiros Comerciais fazemos negócios (coletivamente, “Leis Anticorrupção”). Esta Política também é elaborada para fornecer aos funcionários e Parceiros Comerciais uma declaração clara dos padrões e das expectativas da Medtronic proibindo o pagamento de propinas ou de outros pagamentos antiéticos ou benefícios, exigindo um registro exato e detalhado de pagamentos ou de outras transações abrangidas pelas Leis Anticorrupção e por esta Política. Esta Política também oferece orientação sobre como evitar, administrar e relatar as violações efetivas ou suspeitas dessas leis ou desta Política.

3. ESCOPO DE APLICAÇÃO

A Política aplica-se a todos os funcionários da Medtronic e Parceiros Comerciais em qualquer lugar no mundo. Espera-se que todos os funcionários e Parceiros Comerciais leiam e cumpram esta Política e qualquer orientação interpretativa e procedimentos correlatos emitidos pelo Departamento de Ética & Conformidade (*Compliance*), e que tomem medidas afirmativas no sentido de garantir que suas ações atendam esta Política.

4. DECLARAÇÃO DE POLÍTICA

A política da Medtronic estabelece que todos os funcionários e Parceiros Comerciais cumpram todas as Leis Anticorrupção aplicáveis incluindo a FCPA e as leis anticorrupção de qualquer outro país onde a Medtronic ou seus Parceiros Comerciais façam negócios. Nenhum funcionário ou Parceiro Comercial deverá oferecer, pagar, prometer pagar ou autorizar o pagamento ou a doação de dinheiro ou Qualquer Coisa de Valor (independentemente se o pagamento ou a doação de Qualquer Coisa de Valor seja realmente feita ou entregue), para qualquer Cliente, Funcionário Público Estrangeiro, ou qualquer outro terceiro, a fim de obter qualquer Vantagem Comercial Indevida (tal vantagem tendo sido obtida ou não).

Todos os pagamentos e outras atividades abrangidas por esta Política devem ser registrados precisamente nos Livros e Registros da Medtronic no tempo oportuno e em detalhes razoáveis. Documentação falsa, enganosa, incompleta, inexata ou artificial, relatando ou registrando pagamentos ou atividades é estritamente proibida. Esta Política complementa [Código de Conduta](#),

[Padrões de Conduta nos Negócios \(BCS\)](#), [Manual de Finanças em Nível Mundial](#), [Cronograma de Retenção de Registros](#) e [Nomeação de Distribuidor Internacional e de Representantes de Vendas, Política de Contratação e Administração](#) da Medtronic que permanecem integralmente em vigor.

5. CONFORMIDADE E SANÇÕES

A não-conformidade com esta Política e com qualquer orientação interpretativa correlata emitida pelo Departamento de Ética & Conformidade servirá de fundamento para rescisão ou outras sanções. Além disso, os indivíduos que violarem as Leis Anticorrupção aplicáveis poderão ser multados ou presos pelas autoridades governamentais por sua má conduta.

6. RELATÓRIO E NÃO-RETALIAÇÃO

Os funcionários, diretores, conselheiros e Parceiros Comerciais devem denunciar quaisquer atividades que acreditarem violar efetiva ou potencialmente esta Política aos seus gerentes, contatos comerciais ou por meio do Hotline "Manifeste Sua Preocupação" ligando gratuitamente para 0800 890 02 88, após o sinal discar 800-488-3125, ou visite <http://www.voiceyourconcernline.com/>. Os relatórios poderão ser anônimos. A Medtronic proíbe a retaliação contra denúncias de boa fé sobre suspeita de má conduta.

Quaisquer perguntas sobre esta Política e qualquer orientação interpretativa correlata devem ser encaminhadas ao seu líder de *compliance* local, ou aos Parceiros Comerciais, para o seu contato local da Medtronic. Uma lista de contatos de *compliance* da unidade de negócios poderá ser encontrada em <http://mitintra.corp.medtronic.com/ccl/BusinessUnitComplianceContacts.html>.

7. ADMINISTRAÇÃO E IMPLEMENTAÇÃO DA POLÍTICA

O Diretor Executivo de Ética e Conformidade da Medtronic é responsável pela administração e pela interpretação desta Política sob a supervisão do Conselho Fiscal do nosso Conselho de Administração. O Diretor Executivo de Ética e Conformidade e seus nomeados deverão estabelecer e manter procedimentos para implementar e administrar esta Política

8. FUNÇÕES E RESPONSABILIDADES

- A.** Os **Funcionários** devem adotar esta Política, inclusive tomando as seguintes medidas:
- Moldar sua conduta em torno desta Política e princípios de ética subentendidos;
 - Concluir em tempo oportuno o treinamento exigido nesta Política;
 - Relatar suspeita de violações desta Política;
 - Cumprir os procedimentos internos estabelecidos pelo controlador do país aplicável e gerente de conformidade legal para garantir o cumprimento desta Política, incluindo a apresentação oportuna e completa das formas de aprovação internas exigidas antes das interações com clientes, funcionários públicos estrangeiros, etc.;
 - Documentar precisamente todas as transações com Clientes, Funcionários Públicos Estrangeiros e Parceiros Comerciais; e
 - Relatar e registrar precisamente toda a documentação associada com interações com Clientes, Funcionários Públicos Estrangeiros e Parceiros Comerciais em tempo oportuno.
- B.** **Gerentes de Vendas e de Marketing** devem:
- Reforçar periodicamente esta Política por meio da comunicação;
 - Moldar sua conduta em torno desta Política e dos princípios éticos subentendidos;
 - Garantir que aqueles que se reportam a eles diretamente concluam o treinamento exigido no tempo oportuno;

- Garantir que aqueles que se reportam a eles cumpram precisa e oportunamente os processos internos estabelecidos para garantir o cumprimento da Política;
- Encorajar a lisura nos relatórios sobre violações suspeitas desta Política;
- Escalar as preocupações relatadas sobre violações desta Política;
- Punir aqueles que descumpram esta Política ou os princípios éticos subentendidos; e
- Prevenir a retaliação contra qualquer pessoa ou entidade que houver relatado preocupação com violação desta Política.
- Os gerentes que retêm, supervisionam ou avaliam os Parceiros Comerciais são responsáveis também pelo cumprimento da Política de Distribuição da Medtronic e pela garantia de que os Parceiros Comerciais:
 - recebam uma cópia desta Política;
 - estejam inteiramente informados das exigências e proibições desta Política, da FCPA e de outras Leis Anticorrupção aplicáveis;
 - certifiquem a conformidade com esta Política; e
 - recebam o treinamento de anticorrupção aprovado pela Medtronic.

C. Executivos de Negócios, Gerentes Gerais e Outros Líderes Comerciais cumprirão, darão suporte e promoverão esta Política e seus princípios subentendidos.

D. Funcionários do Financeiro devem:

- entender as classificações e os códigos financeiros usados em nossos Livros e Registros para registrar adequadamente o marketing, refeições, viagens, presentes, concessões, patrocínio, doações e outras transações com Clientes, outros Funcionários Públicos Estrangeiros e outros terceiros; e
- documentar precisa e adequadamente e contabilizar todas as transações com Clientes, Funcionários Públicos Estrangeiros e outros terceiros.

E. Conformidade, Auditores Legais e Internos

- Analisar periodicamente (pelo menos semestralmente) a Política e embasar procedimentos e elaborar e garantir a entrega de treinamento e educação adequados;
- Manter e promover um mecanismo de relatório anônimo/confidencial por violações suspeitas desta Política e das Leis Anticorrupção aplicáveis;
- Investigar completamente e documentar a resolução de violações suspeitas ou relatadas desta Política ou das Leis Anticorrupção e tomar as medidas corretivas;
- Garantir que auditorias periódicas e o monitoramento sejam conduzidos com base em diretrizes de avaliação de risco fornecidas pelo OEC (Departamento de Ética e Conformidade); e
- Avaliar periodicamente a eficácia desta Política e o Programa Global de Anticorrupção essencial da Medtronic.

F. Parceiros Comerciais devem ler esta Política e atestar sua conformidade com os elementos aplicáveis desta Política bem como cumprir a Política do Distribuidor. Os Parceiros Comerciais também devem realizar treinamento anticorrupção aprovado pela Medtronic e certificar por escrito à Medtronic sua participação em tal treinamento e conformidade com a Política.

9. VISÃO GERAL DA POLÍTICA

Esta Política proíbe:

- *Pagamento, oferecimento ou promessa de pagar Qualquer Coisa de Valor, ou*
- *Autorização de pagamento ou entrega de Qualquer Coisa de Valor, direta ou indiretamente, a qualquer Cliente, Funcionário Público Estrangeiro ou a outro terceiro com o fim de garantir uma Vantagem Comercial Indevida.*

Esta Política requer:

- *Relatório e registro precisos, oportunos, completos e detalhados* de todos os pagamentos e outras atividades de qualquer *funcionário ou Parceiro Comercial*.

As disposições desta Política aplicam-se independentemente se o pagamento foi efetivamente realizado ou se Algo de Valor foi efetivamente entregue, e independentemente se qualquer Vantagem Comercial Indevida foi efetivamente obtida. A Política proíbe pagamentos com fins de corrupção aos Clientes, Funcionários Públicos Estrangeiros e a *qualquer outro terceiro*; mesmo se esse terceiro não for um Cliente ou outro Funcionário Público Estrangeiro.

Nenhum pagamento ou outra concessão de Qualquer Coisa de Valor abrangida por esta Política poderá ser feita a um Cliente, Funcionário Público Estrangeiro ou a outro terceiro com base nas leis do país local sem a aprovação prévia e escrita do diretor de *compliance* do país aplicável.

10. DEFINIÇÕES

Termo	Definição
Alguma Coisa de Valor ou Item de Valor	<p>Dinheiro ou qualquer item com valor real ou valor percebido, dado direta ou indiretamente ao Cliente, ao Funcionário Público Estrangeiro ou a outro terceiro. "Qualquer Coisa de Valor" inclui, mas não somente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dinheiro; • descontos; • abatimentos; • uso de materiais, equipamentos, software ou instalações; • benefícios; • presentes; • viagem e hospedagem; • concessões, doações, suporte para pesquisa; • patrocínios; • ajustes contratuais; • empréstimos; • passagens, entretenimento; e • promessa de emprego. <p>Não há exceção de minimus em relação ao que constitui valor de um item específico.</p>
Livros e Registros	Todas as informações e transações contidas na contabilidade da Medtronic ou em outros sistemas financeiros, administração de contratos ou outros sistemas de gerenciamento de dados, incluindo documentação comprobatória relativa a quaisquer de tais transações.
Vantagem Comercial	<p>Inclui, mas não somente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obtenção ou retenção de negócios com Medtronic ou Parceiros Comerciais; • direcionamento de negócios para Medtronic ou Parceiros Comerciais; • garantia das aprovações ou permissões exigidas para desenvolvimento, testes, fabricação, venda, distribuição, importação ou exportação de produtos Medtronic; e • garantia de tratamento fiscal favorável para a Medtronic.
Parceiros Comerciais	Agentes, consultores, distribuidores, representantes de vendas, prestadores de serviços, associados e outras pessoas ou entidades que agem em nome da Medtronic ou trabalham com ou se envolvem com o negócio da Medtronic e que interagem com ou provavelmente interagirão com Clientes ou com Funcionários Públicos Estrangeiros.
Clientes	Qualquer pessoa que não um paciente individual, incluindo, mas não somente, qualquer profissional ou entidade médica ou de assistência médica, em posição de comprar, alugar, recomendar, usar, influenciar ou providenciar a compra ou a locação, ou prescrever produtos Medtronic.
Funcionários	Qualquer funcionário da Medtronic, Inc. ou qualquer de suas entidades afiliadas.
Funcionários do Financeiro	Funcionários que relatam, registram ou analisam transações com Clientes, Parceiros Comerciais, Funcionários Públicos Estrangeiros ou qualquer outro terceiro que sejam abrangidos por esta Política.

Termo	Definição
Funcionário Público Estrangeiro	<p>Qualquer servidor ou funcionário de um governo que não seja os EUA ou de qualquer departamento, agência ou representação do mesmo, ou qualquer pessoa agindo de forma oficial para ou em nome de qualquer governo que não seja os EUA, departamento, agência ou representação. Exemplos de Funcionários Públicos Estrangeiros podem incluir, mas não estão limitados a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • os Clientes, médicos, administradores, investigadores clínicos e outros funcionários de hospitais públicos municipais, estaduais ou federais ou outras empresas ligadas ao governo; • clientes em que haja participação do governo de forma nomeada, como a atuação como conselheiro patrocinada pelo Estado ou painel; • os funcionários ou empregados da Aduana; • os funcionários ou empregados responsáveis pelo departamento de compras e licitações; • os funcionários ou empregados responsáveis pela concessão de licenças ou autorizações; • os funcionários ou empregados responsáveis pelo registro de produtos; • os funcionários ou empregados da Receita Federal ou Secretaria da Fazenda estaduais e municipais; • funcionários do governo que tenham sido eleitos ou designados; e • membros da família de qualquer pessoa considerada como um "Funcionário Público Estrangeiro"
Vantagem Comercial Indevida	<p>Qualquer Vantagem Comercial assegurada para a Medtronic, ou que se destinem a assegurar, através da entrega de Alguma Coisa de Valor a um Cliente, Funcionário Público Estrangeiro, ou terceira pessoa, exceto se expressamente permitido sob as políticas da Medtronic, como os Padrões de Conduta nos Negócios da Medtronic (BCS).</p>

8.2 ANEXO C – FORMULÁRIO DE SOLICITAÇÃO DE MATERIAL

Formulário para Solicitação de Material do Estudo Critérios de Inclusão e Exclusão



Estudo: Angioplastia com balão farmacológico versus implante de stent de nitinol na artéria femoral superficial.

Fornecimento de produtos somente será realizado mediante apresentação desse documento assinado.

Processo de Consentimento Informado

- Número de ID do paciente: _____
- Consentimento Informado do Paciente Assinado e Datado (PIC)?
() Sim () Não - Não incluía o paciente no estudo
- Data do Consentimento Informado: ___/___/____ (dd/mm/aaaa)

Critérios de Inclusão

- 1- O paciente tem idade superior a 18 anos.
() Sim () Não
- 2- Paciente com isquemia crítica de membro inferior, Ruhtherford 3 ou superior, com documentação angiográfica de estenose maior que 70% ou oclusão em artéria femoral superficial, com extensão máxima de 10 cm.
() Sim () Não
- 3- O paciente com artéria poplítea e ao menos uma artéria de perna devem estar pérvias.
() Sim () Não

Critérios de Exclusão

- 1- Gestação
() Sim () Não
- 2- Trombofilia, distúrbio de coagulação, presença de sangramento ativo ou recente.
() Sim () Não
- 3- Alergia severa ao contraste iodado,
() Sim () Não
- 4- Doença renal ou hepática grave,
() Sim () Não
- 5- Isquemia aguda do membro, by-pass cirúrgico ou angioplastia (com ou sem stent) prévia na artéria alvo,
() Sim () Não
- 6- Doença obstrutiva (estenose >50%) do território aorto-iliaco ipsilateral à artéria alvo (caso o território aorto-iliaco seja previamente tratado, o paciente poderá ser incluído).
() Sim () Não

Formulário para Solicitação de Material do Estudo Critérios de Inclusão e Exclusão



Estudo: Angioplastia com balão farmacológico versus implante de stent de nitinol na artéria femoral superficial.

Fornecimento de produtos somente será realizado mediante apresentação desse documento assinado.

Produto necessário para o paciente do estudo:

Códigos Produtos	Quantidade	Selecionar os produtos a serem fornecidos para o Estudo
In.PAct Admiral balão farmacológico		<input type="checkbox"/>

- Data programada para a cirurgia: ____/____/____
(dd/mm/aaaa)

Assinatura do Investigador e carimbo

____/____/____
Data (dd/mm/aaaa)

Enviar para Medtronic aos cuidados de Tiessa Simões e Nicole Garavello

tiessa.i.simoese@medtronic.com
nicole.m.garavello@medtronic.com

8.3 ANEXO D – TRACKING DE FORNECIMENTO DE MATERIAL

Tracking de fornecimento de material para estudos clínicos



Nome do Estudo: Angioplastica com balão farmacológico versus implante de stent de nitinol para tratamento das lesões críticas sintomáticas de artéria femoral superficial

Nome do Centro / Hospital: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Nome do Médico Investigador do estudo: Bruno Lourenção de Almeida

Produto usado no Estudo: Balão Farmacológico In.Pact Admiral

Página 1 de 1

Número do Paciente: _____ Data Procedimento: ____/____/____ (dd/mm/aaaa)

Produtos	Colar Etiqueta do produto Medtronic com número de serie e lote do produto
In.Pact Admiral	
In.Pact Admiral	

Assinatura do Investigador e Carimbo

____/____/____
Data (dd/mm/aaaa)

Fornecimento futuro de produtos somente será realizado mediante apresentação desse documento assinado.

Enviar para Medtronic aos cuidados de Tiessa Simões e Nicole Garavello

tiessa.i.simoese@medtronic.com

nicole.m.garavello@medtronic.com

Tracking de fornecimento de material para estudos clínicos



Nome do Estudo: Angioplastica com balão farmacológico versus implante de stent de nitinol para tratamento das lesões críticas sintomáticas de artéria femoral superficial

Nome do Centro / Hospital: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Nome do Médico Investigador do estudo: Bruno Lourenção de Almeida

Produto usado no Estudo: Balão Farmacológico In.Pact Admiral

Página 1 de 1

DELETAR ESSA PÁGINA AO ENVIAR AO INVESTIGADOR

Revisão	Descrição da Mudança	Efeito em outros documentos	Método de treinamento
2.0	- Produto usado no Estudo: Activa PC® DBS foi transferido para o cabeçalho do tracking - Adicionada a Data de Validade do Dispositivo à tabela de tracking a ser preenchido pelo Investigador	Nenhum	N/A
3.0	- Alteração de layout para colagem das etiquetas	Nenhum	N/A
4.0	- Adição do título do formulário	Nenhum	N/A

Fornecimento futuro de produtos somente será realizado mediante apresentação desse documento assinado.

Enviar para Medtronic aos cuidados de Tiessa Simões e Nicole Garavello

tiessa.i.simoes@medtronic.com

nicole.m.garavello@medtronic.com

8.4 ANEXO E – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DO ESTUDO: “Angioplastia com balão farmacológico versus implante de stent de nitinol na artéria femoral superficial.”

CENTRO: INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

INVESTIGADOR: Bruno Lorenção de Almeida

NÚMERO DO PACIENTE: _____

INICIAIS DO PACIENTE: _____

OBJETIVO DESTE ESTUDO

Avaliar os resultados da angioplastia com balão farmacológico em comparação com o implante de stent de nitinol no território da artéria femoral superficial.

Você está sendo convidado para participar deste estudo porque os resultados encontrados podem ser úteis para orientar o tratamento de outros pacientes que serão submetidos à angioplastia no território da artéria femoral superficial.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Estudo prospectivo, randomizado, envolvendo pacientes com isquemia crítica de membro inferior (Rutherford 3 ou superior) e estenose significativa no território da artéria femoral superficial, submetidos a tratamento endovascular.

Se você foi convidado a participar deste estudo, significa que você tem um estreitamento ou oclusão na artéria da coxa (artéria femoral superficial), o que provoca diminuição do fluxo sanguíneo da perna, levando a dor para caminhar ou feridas nas pernas e pés. Esse quadro necessita de tratamento e nesse estudo vamos analisar os resultados do uso de um balão ou de um stent (pequeno objeto de metal, em formato de tubo, parecido com uma “mola”) para desobstruir essa artéria. O

tratamento com esses dois materiais já existe e são aprovados para uso, mas ainda foram pouco comparados. Por isso, os resultados obtidos com você, serão usados para melhorar o tratamento de todos os pacientes no futuro.

Caso você queira participar deste estudo, seu caso será analisado pela equipe médica responsável e os materiais de angioplastia (balão e stent) serão escolhidos exclusivamente para o seu caso. Após isso, será agendado o procedimento e durante sua realização será feita a escolha aleatória por sorteio, do material que será utilizado. Devemos lembrar que independentemente do material que foi sorteado, seu caso será tratado da melhor maneira possível, com objetivo de ter o melhor resultado sempre. Depois da angioplastia você será convidado a retornar em consultas ambulatoriais e a realizar exames de ultrassonografia, para que possamos acompanhar seu caso corretamente e preencher os dados para análise dos resultados. Os retornos serão feitos em 3, 6 e 12 meses após o procedimento, no mínimo. Se houver necessidade, serão marcados retornos mais frequentes. Outros procedimentos, exames, ou internações serão solicitados ou realizados se houver necessidade, durante o seu acompanhamento.

RISCOS E DESCONFORTOS

Neste estudo existem os riscos relacionados aos procedimentos tradicionais de angioplastia de membros inferiores (pernas) com balão ou stent e ao uso de contraste iodado, sendo as principais: sangramento do local da punção arterial, hematomas, oclusão arterial e reações alérgicas ao meio de contraste. Todas essas possíveis situações serão explicadas de forma simples e clara a todos os pacientes no momento da inclusão no trabalho. A taxa dessas complicações em procedimentos terapêuticos não ultrapassa 2%.

O medicamento utilizado no balão de angioplastia tem ação somente na parede da artéria e não possui dose suficiente para provocar efeitos colaterais.

BENEFÍCIOS POTENCIAIS

Os benefícios da angioplastia da artéria femoral superficial com balão ou stent são decorrentes da restituição do fluxo de sangue para o membro inferior (perna) tratado podendo levar à melhora de feridas e melhora da dor ao caminhar.

ALTERNATIVAS À PARTICIPAÇÃO

Caso você não queira participar deste estudo, você receberá o tratamento clínico e cirúrgico adequado, respaldado pelos grandes estudos.

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, pois, você está autorizando os seus dados a serem 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.

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, Dr. Bruno Lorenção de Almeida, Dr. Nilo M. Izukawa e Dr. Antonio M. Kambara

Caso você apresente uma reação adversa (efeito colateral) durante o estudo, você deve entrar em contato imediatamente com o responsável pelo estudo no telefone (11) 5085-6048.

SOLICITAÇÃO DE INFORMAÇÕES ADICIONAIS

O investigador clínico, Dr. **Bruno Lorenção de Almeida**, telefone 11-97552-5240 irá responder 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 telefone 11-5085-6040. 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

8.5 ANEXO F – FICHA DE IDENTIFICAÇÃO PARA INSCRIÇÃO

INSCRIÇÃO / IDENTIFICAÇÃO

DATA DA INCLUSÃO: ____ / ____ / _____

PACIENTE Nº: _____ / REGISTRO HOSPITALAR: _____

NOME: _____ DATA DE

NASCIMENTO: ____ / ____ / _____

PACIENTE ELEGIVEL PARA INCLUSÃO NO PROTOCOLO? NÃO SIM

*(Preenchimento obrigatório do **FORMULÁRIO DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO + TERMO DE CONSENTIMENTO**)

DADOS PARA CONTATO

RUA/AVENIDA: _____

N: _____ COMPLEMENTO: _____

BAIRRO: _____ MUNICIPIO: _____

ESTADO: _____ CEP: _____ - _____

TELEFONE 1: ____ - _____ (_____)

TELEFONE 2: ____ - _____ (_____)

TELEFONE 3: ____ - _____ (_____)

EMAIL: _____

FORMULÁRIO DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

PACIENTE Nº: _____ / INICIAIS: _____ / REGISTRO HOSPITALAR: _____

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO (Todos devem ser 'SIM' para inclusão do paciente)

Paciente > 18 anos	NÃO <input type="checkbox"/>	SIM <input type="checkbox"/>
Presença de Isquemia Crítica de Membro inferior, classificada como Rutherford 3 ou mais	NÃO <input type="checkbox"/>	SIM <input type="checkbox"/>
Documentação angiográfica de estenose ou oclusão de Artéria Femoral Superficial, passível de tratamento por stent de nitinol ou balão de angioplastia	NÃO <input type="checkbox"/>	SIM <input type="checkbox"/>
Paciente se compromete a comparecer a retornos programados para reavaliações	NÃO <input type="checkbox"/>	SIM <input type="checkbox"/>
Paciente compreende e provê Termo de Consentimento Esclarecido assinado	NÃO <input type="checkbox"/>	SIM <input type="checkbox"/>

CRITÉRIOS ANGIOGRÁFICOS DE INCLUSÃO (Todos devem ser 'SIM' para inclusão do paciente)

Localização da lesão alvo situada na Artéria Femoral Superficial com seu ponto proximal ao menos 1cm abaixo da origem da Artéria Femoral Profunda e seu ponto distal ao menos 1cm acima da borda proximal da Patela, conforme mensurado por software adequado em exame angiográfico.	NÃO <input type="checkbox"/>	SIM <input type="checkbox"/>
Documentação angiográfica de estenose > ou = a 70% de Artéria Femoral Superficial, conforme mensurado por software adequado em exame angiográfico.	NÃO <input type="checkbox"/>	SIM <input type="checkbox"/>
Diâmetro da artéria-alvo normal de 4 a 6,5mm e extensão total da lesão de no máximo 15cm, conforme mensurado por software adequado em exame angiográfico.	NÃO <input type="checkbox"/>	SIM <input type="checkbox"/>
Presença de Artéria Poplítea e ao menos uma artéria de perna pérvias até o pé, conforme visualizado em exame angiográfico.	NÃO <input type="checkbox"/>	SIM <input type="checkbox"/>

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO (Todos devem ser 'NÃO' para inclusão do paciente)

Paciente com contraindicação a terapia antiplaquetária	NÃO <input type="checkbox"/>	SIM <input type="checkbox"/>
Paciente com conhecida hipersensibilidade ao níquel-titânio, paclitaxel ou alergia severa ao contraste iodado.	NÃO <input type="checkbox"/>	SIM <input type="checkbox"/>
Paciente do sexo feminino, em idade fértil, não utilizando método contraceptivo adequadamente, ou gestante ou que esteja amamentando.	NÃO <input type="checkbox"/>	SIM <input type="checkbox"/>
Paciente em quadro de oclusão arterial aguda	NÃO <input type="checkbox"/>	SIM <input type="checkbox"/>
Paciente com doença renal ou hepática grave; Infarto agudo do miocárdio ou Acidente vascular encefálico nos últimos 30 dias.	NÃO <input type="checkbox"/>	SIM <input type="checkbox"/>

Paciente com história conhecida de coagulopatia, hipercoagulabilidade ou que se recuse a receber transfusões de hemoderivados.	NÃO <input type="checkbox"/>	SIM <input type="checkbox"/>
Paciente hemodinamicamente instável	NÃO <input type="checkbox"/>	SIM <input type="checkbox"/>
Paciente participando de outro estudo investigativo de outra droga ou dispositivo e que não tenha completado o período total de acompanhamento no momento.	NÃO <input type="checkbox"/>	SIM <input type="checkbox"/>

CRITÉRIOS ANGIOGRÁFICOS DE EXCLUSÃO (Todos devem ser 'NÃO' para inclusão do paciente)

Incapacidade de cruzar a lesão atingindo o lúmen verdadeiro do vaso, distalmente à lesão.	NÃO <input type="checkbox"/>	SIM <input type="checkbox"/>
Lesão significativa em território aorto-iliaco ou artéria femoral comum ipsilateral à lesão alvo ou enxerto prévio.	NÃO <input type="checkbox"/>	SIM <input type="checkbox"/>
Paciente com aneurisma na artéria a ser tratada	NÃO <input type="checkbox"/>	SIM <input type="checkbox"/>
Paciente com trombos intraluminais agudos	NÃO <input type="checkbox"/>	SIM <input type="checkbox"/>
Perfuração, dissecção ou acidente de placa que obrigue a utilização de stent/endoprótese adicional.	NÃO <input type="checkbox"/>	SIM <input type="checkbox"/>

FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO CLÍNICA

PACIENTE Nº: _____ / INICIAIS: _____ / REGISTRO HOSPITALAR: _____

IDADE: _____ SEXO: MASCULINO FEMININO

RAÇA: BRANCA PARDA NEGRA ASIÁTICA

PESO: _____ Kg ALTURA: _____ m Creatinina: _____ mg/dL

Entre 17 e 18,49
Entre 18,5 e 24,99
Entre 25 e 29,99
Entre 30 e 34,99
Entre 35 e 39,99
Acima de 40

Abaixo do peso
Peso normal
Acima do peso
Obesidade I
Obesidade II (severa)
Obesidade III (mórbida)

	NÃO	SIM		
HISTÓRIA FAMILIAR DE			_____	_____
CARDIOVASCULAR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÓLICA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Sim, medicado	<input type="checkbox"/> Sim, não medicado
DISLIPIDEMIA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Sim, medicado	<input type="checkbox"/> Sim, não medicado
DIABETES MELITUS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Sim: Insulino-dependente	<input type="checkbox"/> Sim: não insulino-dependente
TABAGISMO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Parou <= 10 anos	<input type="checkbox"/> Parou > 10 anos
DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Sim, não severo	<input type="checkbox"/> Sim, severo
INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <= 6 meses	<input type="checkbox"/> > 6 meses
ANGIOPLASTIA CORONARIANA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <= 6 meses	<input type="checkbox"/> > 6 meses
REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <= 6 meses	<input type="checkbox"/> > 6 meses
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Sim, medicado	<input type="checkbox"/> Sim, não medicado
INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Sim: Não-dialítica	<input type="checkbox"/> Sim: Dialítica
DOENÇA CEREBRO-VASCULAR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Sim, tratado	<input type="checkbox"/> Sim, não tratado
ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Sim, último evento	____/____/____
			Sequela <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	_____
OUTROS			_____	_____

* IRC definida como Clearance: <60ml/min, calculado pela fórmula de

Cockcroft-Gault: $\frac{(140 - idade) \times Peso}{72 \times Cr}$ (se for mulher)

72 x Cr (mg/dl)

MEDICAÇÃO EM USO NA TRIAGEM

PACIENTE Nº: _____ / INICIAIS: _____ / REGISTRO HOSPITALAR: _____

- ASPIRINA _____ mg/dia
 CLOPIDOGREL _____ mg/dia **OU** Nível de saturação alcançado com dose de ataque - 300mg.
 TICLOPIDINA _____ mg/dia
 DIPIRIDAMOL _____ mg/dia
 ANTI-HAS: Qual(s)? _____
 HIPOGLICEM: Qual(s)? _____
 ESTATINA/HIPOLIPDS: Qual(s)? _____
 OUTRO (Especificar): _____
 OUTRO (Especificar): _____

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA

MEMBRO A SER TRATADO:

- DIREITO ESQUERDO
 • ÍNDICE TORNOZELO BRAQUIAL: _____ X _____ = _____
 ARTÉRIA UTILIZADA: TA TP
 • RUTHERFORD (1): _____
 ▪ CATEGORIA: _____

Table II. Clinical categories of chronic limb ischemia*

Grade	Category	Clinical description	Objective criteria
0	0	Asymptomatic—no hemodynamically significant occlusive disease	Normal treadmill or reactive hyperemia test
	1	Mild claudication	Completes treadmill exercise†; AP after exercise >50 mm Hg but at least 20 mm Hg lower than resting value
I	2	Moderate claudication	Between categories 1 and 3
	3	Severe claudication	Cannot complete standard treadmill exercise† and AP after exercise <50 mm Hg
II*	4	Ischemic rest pain	Resting AP <40 mm Hg, flat or barely pulsatile ankle or metatarsal PVR; TP <30 mm Hg
III*	5	Minor tissue loss—nonhealing ulcer, focal gangrene with diffuse pedal ischemia	Resting AP <60 mm Hg, ankle or metatarsal PVR flat or barely pulsatile; TP <40 mm Hg
	6	Major tissue loss—extending above TM level, functional foot no longer salvageable	Same as category 5

AP, Ankle pressure; PVR, pulse volume recording; TP, toe pressure; TM, transmetatarsal.

*Grades II and III, categories 4, 5, and 6, are embraced by the term chronic *critical* ischemia.

†Five minutes at 2 mph on a 12% incline.

FORMULARIO CLASSIFICAÇÃO ANATÔMICA/ANGIOGRÁFICA

PACIENTE Nº: _____ / INICIAIS: _____ / REGISTRO HOSPITALAR: _____

LESÃO DA ARTÉRIA FEMORAL SUPERFICIAL:

- DISTÂNCIA DA BIFURCAÇÃO: _____ MM
- DIÂMETRO PROXIMAL: _____ MM
- DIÂMETRO DISTAL: _____ MM

- EXTENSÃO TOTAL _____ MM
- ESTENOSE: _____ % OCLUSÃO
- CALCIFICAÇÃO*: NADA MODERADA SEVERA
- Definido como radiopacidade da área tratada, na avaliação visual à angiografia. Moderada <50%. Severa >50%.

ARTÉRIAS DE PERNA:

- NÚMERO DE ARTÉRIAS PÉRVIAS:
 - 1 2 3
- RUNOFF SCORE (Table VI, B): _____ (PIOR:10 / MELHOR:1)

Table VI, A. Weighting of runoff arteries (total of three units)—site

Site of distal anastomosis (artery)	Number of units assigned		
	3	2	1
Common iliac		External iliac	Hypogastric
External iliac	Common femoral	SFA	Profunda femoris
Common femoral		SFA	Profunda femoris
Popliteal above-knee	Distal popliteal		Anterior tibial
Popliteal below-knee			Posterior tibial
			Peroneal
Anterior tibial		Distal tibial	Pedal arch
Posterior tibial		Distal tibial	Pedal arch
Peroneal		Pedal runoff	Collaterals to anterior and posterior tibial arteries
Pedal/inframalleolar			

SFA, Superficial femoral artery.

Table VI, B. Weighting of runoff arteries (total of three units)—occlusion

Degree of occlusion	Number of points assigned per unit				
	3	2.5	2	1	0
Major runoff vessels	Occluded throughout length	Occluded less than ½ of length; visible collaterals	50% to 99% greatest stenosis	20% to 49% greatest stenosis	Less than 20% greatest stenosis
Pedal runoff	No primary pedal artery patent	Partially patent or fully patent beyond critical in line occlusive lesion	In line continuity with patent outflow vessel but incomplete arch	One or more subcritical stenoses distally but no in line	Fully patent pedal runoff (<20% stenosis)

2

CÁLCULO = pontuação TA + pontuação de TP + pontuação de Flb + 1 = 1 a 10

FORMULÁRIO / BALÃO FARMACOLÓGICO

PACIENTE Nº: _____ / INICIAIS: _____ / REGISTRO HOSPITALAR: _____

DATA: ____/____/____

MEMBRO A SER TRATADO: DIREITO ESQUERDO

ACESSO: IPSILATERAL CONTRALATERAL

INTRODUTOR: CURTO LONGO DIAMETRO: _____ F TAMANHO: _____ CM

BALÃO PRE-DILATAÇÃO:

MODELO: _____

TAMANHO: _____ X _____ mm

TEMPO DE INSUFLAÇÃO: _____

BALÃO FARMACOLÓGICO:

MODELO: _____

TAMANHO: _____ X _____ mm

TEMPO DE INSUFLAÇÃO: _____

BALÃO ACOMODAÇÃO? NÃO SIM

MODELO: _____

TAMANHO: _____ X _____ mm

TEMPO DE INSUFLAÇÃO: _____

- DESFECHO IMEDIATO	NÃO	SIM
SUCESSO PRIMÁRIO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ESTENOSE RESIDUAL <=50%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ESTENOSE RESIDUAL >50%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DISSECÇÃO LIMITANTE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OCLUSÃO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROTURA ARTERIAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EMBOLIZAÇÃO DISTAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OUTROS: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

STENT PROVISIONAL NÃO SIM

MODELO: _____

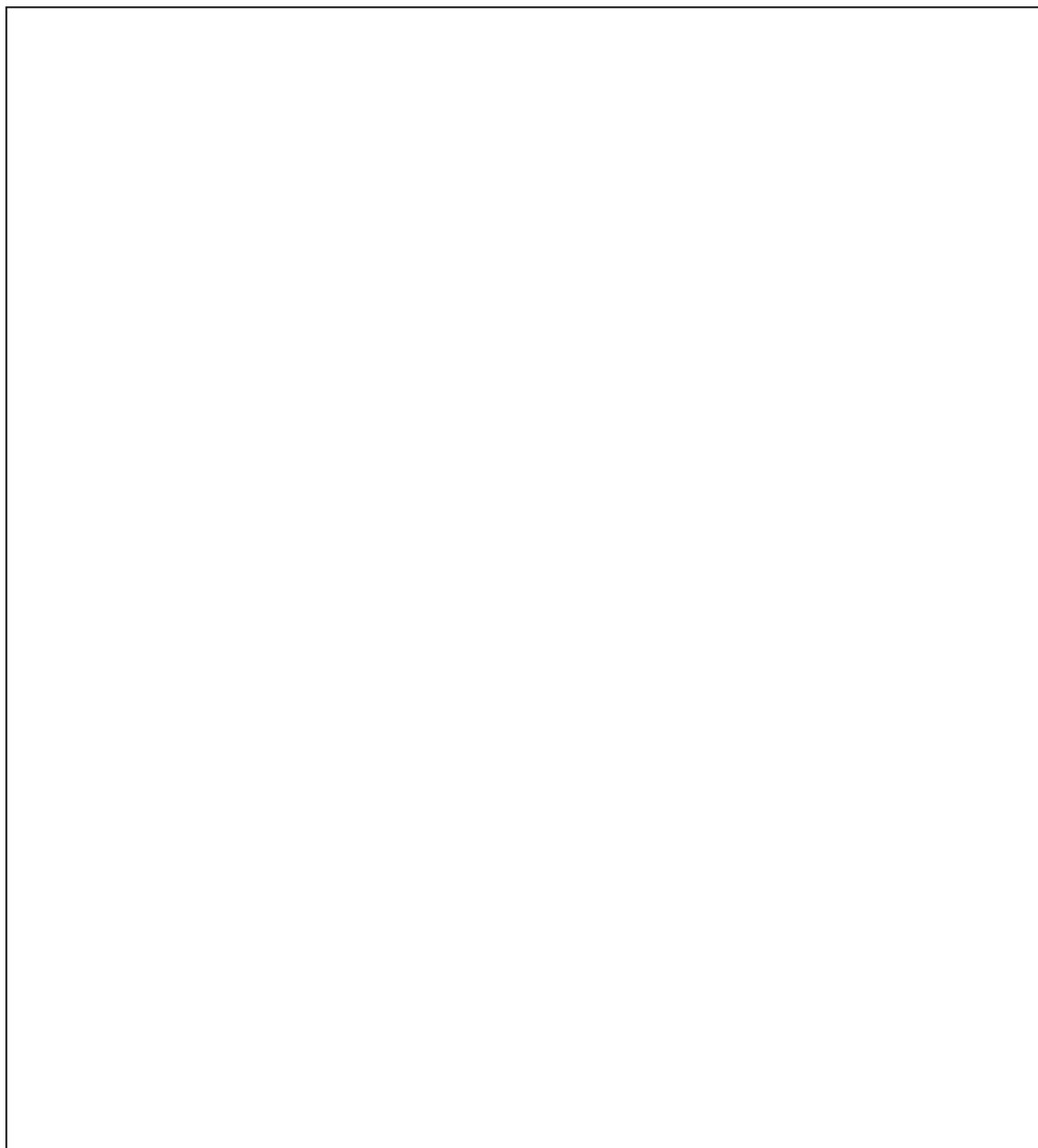
Nº STENTS: _____ TAMANHO: _____ X _____ mm / _____ X _____ mm

VOLUME DE CONTRASTE: _____ ml TEMPO DE ESCOPIA: _____ min

TEMPO TOTAL DO PROCEDIMENTO: _____ min SANGRAMENTO: _____ ml

FECHAMENTO DO ACESSO: COMPRESSÃO DISP. OCLUSOR: _____

DESCRIÇÃO DO PROCEDIMENTO E MATERIAIS (colar etiquetas):

**FORMULÁRIO / STENT DE NITINOL**

PACIENTE Nº: ____ / INICIAIS: _____ / REGISTRO HOSPITALAR: _____

DATA: __/__/____

MEMBRO A SER TRATADO: DIREITO ESQUERDOACESSO: IPSILATERAL CONTRALATERALINTRODUTOR: CURTO LONGO DIAMETRO: ____ F TAMANHO: ____ CMBALÃO PRE-DILATAÇÃO: NÃO SIM

TAMANHO: ____ X ____ mm MODELO: _____

STENT DE NITINOL: TAMANHO: ____ X ____ mm MODELO: _____

BALÃO PÓS DILATAÇÃO: TAMANHO: _____ X _____ mm MODELO: _____

- DESFECHO IMEDIATO	NÃO	SIM
SUCESSO PRIMÁRIO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ESTENOSE RESIDUAL ≤50%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ESTENOSE RESIDUAL >50%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DISSECÇÃO LIMITANTE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OCLUSÃO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROTURA ARTERIAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EMBOLIZAÇÃO DISTAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OUTROS: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

STENT PROVISIONAL NÃO SIM

MODELO: _____

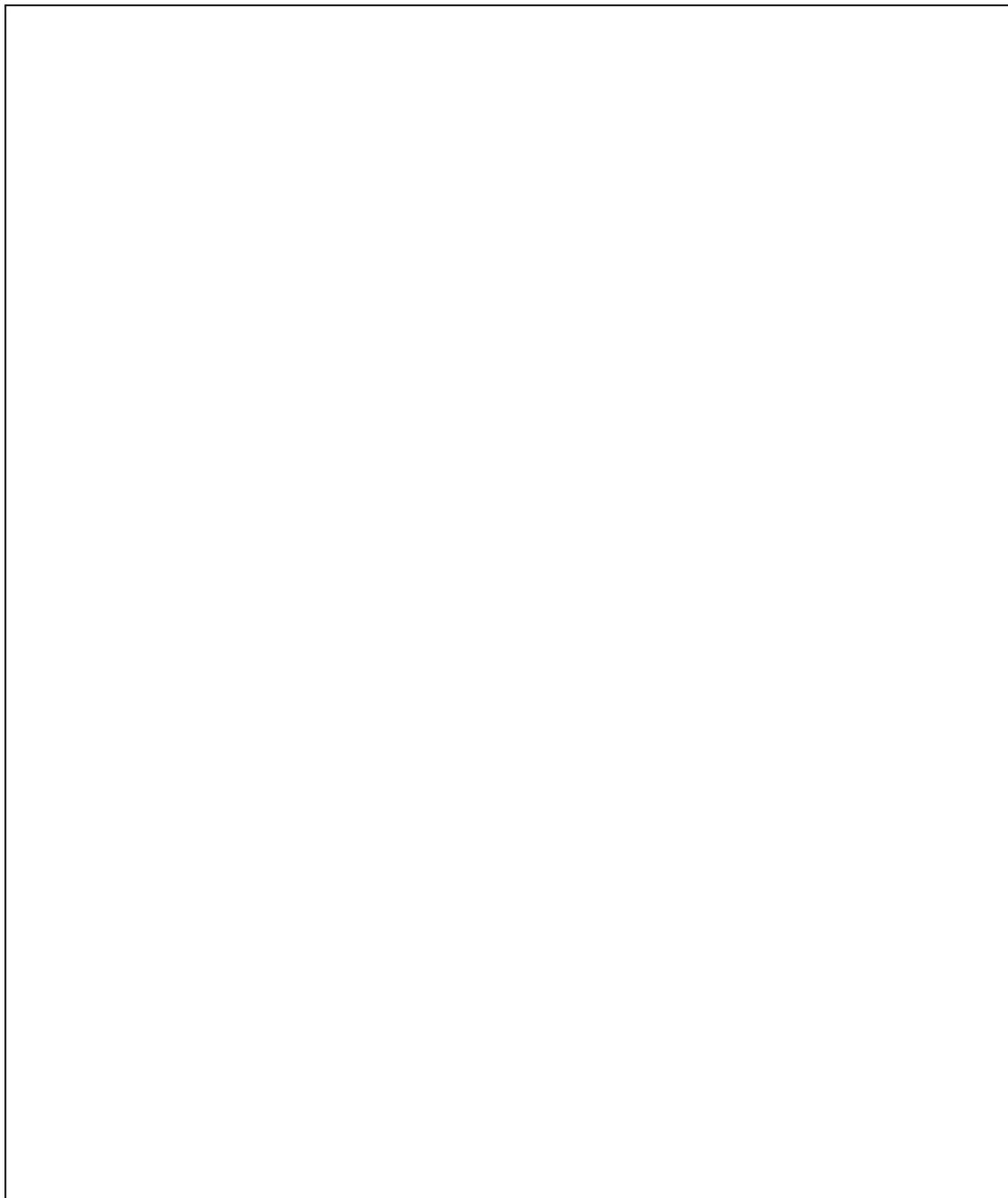
Nº STENTS: _____ TAMANHO: _____ X _____ mm / _____ X _____ mm

VOLUME DE CONTRASTE: _____ ml TEMPO DE ESCOPIA: _____ min

TEMPO TOTAL DO PROCEDIMENTO: _____ min SANGRAMENTO: _____ ml

FECHAMENTO DO ACESSO: COMPRESSÃO DISP. OCLUSOR: _____

DESCRIÇÃO DO PROCEDIMENTO E MATERIAIS (colar etiquetas):

A large, empty rectangular box with a thin black border, intended for the user to describe the procedure and materials used in the experiment. The box is currently blank.

PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO / PRIMEIRO PÓS-OPERATÓRIO

PACIENTE Nº: _____ / INICIAIS: _____ / REGISTRO HOSPITALAR: _____

COMPLICAÇÕES RELACIONADAS AO PROCEDIMENTO	<i>NÃO</i>	<i>SIM</i>
* Caso ocorra complicação <u>não relacionada</u> ao procedimento, marcar "OUTROS" e preencher folha de evento adverso.		
SEM COMPLICAÇÕES	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HEMATOMA MENOR (SEM INDICAÇÃO DE INTERVENÇÃO)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HEMATOMA MAIOR (COM INDICAÇÃO DE INTERVENÇÃO)*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PSEUDOANEURISMA MENOR (SEM INDICAÇÃO DE INTERVENÇÃO)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PSEUDOANEURISMA MAIOR (COM INDICAÇÃO DE INTERVENÇÃO)*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA (NÃO DIALÍTICA)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA (DIALÍTICA)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OCLUSÃO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EMBOLIZAÇÃO DISTAL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALERGIA AO MEIO DE CONTRASTE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ÓBITO / CAUSA: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OUTROS: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*CASO INTERVENÇÃO, PREENCHER LACUNA ABAIXO

INTERVENÇÃO/CONDUTA REALIZADA POR COMPLICAÇÃO IMEDIATA:

TRATAMENTO PRÉVIO DE LESÃO ARTERIAL PROXIMAL?

PACIENTE Nº: _____ / INICIAIS: _____ / REGISTRO HOSPITALAR: _____

 NÃO SIM - QUAL? DIREITA ESQUERDA ILIACA COMUM

GRAU DE ESTENOSE: _____ %

 ILIACA EXTERNA

GRAU DE ESTENOSE: _____ %

 FEMORAL COMUM

GRAU DE ESTENOSE: _____ %

DATA: ___/___/____

DESCRIÇÃO DO PROCEDIMENTO E MATERIAIS (colar etiquetas):

ACESSO: IPSILATERAL CONTRALATERALINTRODUTOR: CURTO LONGO DIAMETRO: _____ F TAMANHO: _____ MM

VOLUME DE CONTRASTE: _____ ml TEMPO DE ESCOPIA: _____ min

TEMPO TOTAL DO PROCEDIMENTO: _____ min SANGRAMENTO: _____ ml

FECHAMENTO DO ACESSO: COMPRESSÃO DISP. OCLUSOR: _____HOVE COMPLICAÇÕES? NÃO SIM

QUAIS?

FORMULÁRIO DE EVENTO ADVERSO

PACIENTE Nº: ____ / INICIAIS: _____ / REGISTRO HOSPITALAR: _____

DATA DO PROCEDIMENTO INICIAL: ____/____/____

MEMBRO TRATADO: DIREITO ESQUERDOGRUPO: BALÃO STENT

DATA DA OCORRÊNCIA: ____/____/____

RELAÇÃO COM O DISPOSITIVO:

 NÃO RELACIONADO IMPROVÁVEL PROVÁVEL RELACIONADO

RELAÇÃO COM O PROCEDIMENTO:

 NÃO RELACIONADO IMPROVÁVEL PROVÁVEL RELACIONADO

DESCRIÇÃO DO EVENTO:

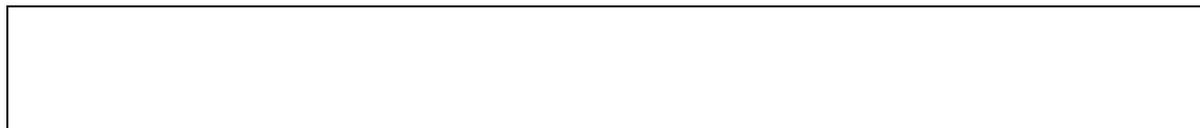
--

AÇÃO TOMADA:

--

DESFECHO / COMENTÁRIO:

--



FORMULÁRIO DE ENCERRAMENTO DO ESTUDO

PACIENTE Nº: ____ / INICIAIS: ____ / REGISTRO HOSPITALAR: _____

DATA DO PROCEDIMENTO INICIAL: ____/____/____

MEMBRO TRATADO: DIREITO ESQUERDOGRUPO: BALÃO STENT

DATA DO ENCERRAMENTO : ____/____/____

PACIENTE COMPLETOU O FOLLOW-UP SOLICITADO: NÃO SIM (Se positivo o formulário está completo)**PACIENTE QUE NÃO COMPLETOU O ESTUDO:** RETIROU O TERMO CONSENTIMENTO INFORMADO

DATA _____ DA _____ OCORRÊNCIA: ____/____/____

CAUSA: _____
_____ PACIENTE NÃO RETORNOU PARA FOLLOW-UP

ULTIMO _____ CONTATO: ____/____/____

RAZÃO: _____
_____ PACIENTE FALECEU

DATA _____ DO _____ FALECIMENTO: ____/____/____

CAUSA: _____
_____ OUTROS

DATA _____ DA _____ OCORRÊNCIA: ____/____/____

CAUSA: _____

DESFECHO / COMENTÁRIO:

--

RETORNO - ___ MESES

PACIENTE Nº: ___ / INICIAIS: _____ / REGISTRO HOSPITALAR: _____ / DATA: ___ / ___ / _____

1- INFORMAÇÕES DO PROCEDIMENTO*:

DATA DO PROCEDIMENTO INICIAL: ___ / ___ / _____

MEMBRO TRATADO: DIREITO ESQUERDO

DISTÂNCIA DA BIFURCAÇÃO: _____ CM

TAMANHO DO MATERIAL UTILIZADO: _____ MM

*Será preenchido pelo pesquisador principal.

2- MEDICAÇÃO RELACIONADA AO PROCEDIMENTO*:

ASPIRINA:

Não - Motivo: _____

Sim

CLOPIDOGREL:

Não usou - Motivo: _____

1 Mês de uso 3 Meses de uso Uso contínuo

ESTATINA/HIPOLIPIDS:

Não - Motivo: _____

Sim - Qual?

OUTROS (Especificar):

 *Caso algum evento adverso ou fora do padrão, preencher formulário de evento adverso.

3- COMPLICAÇÕES RELACIONADAS AO PROCEDIMENTO:

Caso ocorra complicação <u>não relacionada</u> ao procedimento ou não listada, marcar "OUTROS" e preencher folha de evento adverso.	NÃO	SIM
SEM COMPLICAÇÕES	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HEMATOMA MENOR (SEM INDICAÇÃO DE INTERVENÇÃO)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HEMATOMA MAIOR (COM INDICAÇÃO DE INTERVENÇÃO)*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PSEUDOANEURISMA MENOR (SEM INDICAÇÃO DE INTERVENÇÃO)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PSEUDOANEURISMA MAIOR (COM INDICAÇÃO DE INTERVENÇÃO)*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA (NÃO DIALÍTICA)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA (DIALÍTICA)*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OCLUSÃO*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EMBOLIZAÇÃO DISTAL*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALERGIA AO MEIO DE CONTRASTE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ÓBITO / CAUSA: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OUTROS*: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*CASO INTERVENÇÃO, PREENCHER LACUNA SEGUINTE

*INTERVENÇÃO/CONDUTA REALIZADA POR COMPLICAÇÃO:

4- EXAME FÍSICO:

RUTHERFORD: CATEGORIA: _____

Table II. Clinical categories of chronic limb ischemia*

<i>Grade</i>	<i>Category</i>	<i>Clinical description</i>	<i>Objective criteria</i>
0	0	Asymptomatic—no hemodynamically significant occlusive disease	Normal treadmill or reactive hyperemia test
	1	Mild claudication	Completes treadmill exercise†; AP after exercise >50 mm Hg but at least 20 mm Hg lower than resting value
I	2	Moderate claudication	Between categories 1 and 3
	3	Severe claudication	Cannot complete standard treadmill exercise† and AP after exercise <50 mm Hg
II*	4	Ischemic rest pain	Resting AP <40 mm Hg, flat or barely pulsatile ankle or metatarsal PVR; TP <30 mm Hg
III*	5	Minor tissue loss—nonhealing ulcer, focal gangrene with diffuse pedal ischemia	Resting AP <60 mm Hg, ankle or metatarsal PVR flat or barely pulsatile; TP <40 mm Hg
	6	Major tissue loss—extending above TM level, functional foot no longer salvageable	Same as category 5

AP, Ankle pressure; PVR, pulse volume recording; TP, toe pressure; TM, transmetatarsal.

*Grades II and III, categories 4, 5, and 6, are embraced by the term chronic *critical* ischemia.

†Five minutes at 2 mph on a 12% incline.

ÍNDICE TORNOZELO BRAQUIAL (ITB): _____ X _____ = _____

ARTÉRIA UTILIZADA: TA TP DOPPLER DA ARTÉRIA-ALVO

- Sem alterações
- Estenose < 50% no segmento tratado
- Estenose = ou > 50% no segmento tratado
- Oclusão
- Lesão significativa fora da área de angioplastia – Especificar:

- Outros-Especificar:

8.6 ANEXO G - TROCA DE INVESTIGADOR PRINCIPAL



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



São Paulo, 26 de Março de 2018.

Ao Comitê de Ética em Pesquisa

Nº do protocolo do CEP: 4235 / 2012
Ref. Troca de investigador

Projeto de Pesquisa: : ANGIOPLASTIA COM BALÃO FARMACOLÓGICO
VERSUS IMPLANTE DE STENT DE NITINOL NA ARTÉRIA FEMORAL
SUPERFICIAL.

CAAE: 08892912.6.0000.5462

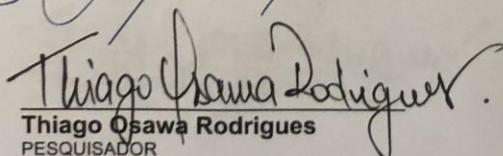
Instituição Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - SP

Número do Parecer: 133.391

Eu, Bruno Lorenção de Almeida, CPF 084.559.817-17, pesquisador principal do projeto supracitado, venho por meio deste solicitar que Thiago Osawa Rodrigues, CPF 311.300.258-37 seja incluído como pesquisador principal em meu lugar.

Atenciosamente


Bruno Lorenção de Almeida
PESQUISADOR RESPONSÁVEL


Thiago Osawa Rodrigues
PESQUISADOR

8 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Hansson GK. Atherosclerosis - An immune disease. *Atherosclerosis*. 2009 Jan;202(1):2–10.
2. Goldschmidt-Clermont PJ, Dong C, Seo DM, Velazquez OC. Atherosclerosis, inflammation, genetics, and stem cells: 2012 update. *Curr Atheroscler Rep*. 2012 Apr 3;14(3):201–10.
3. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, *et al.* ACC/AHA 2005 practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic). *Circulation*. 2006 Mar 21;113(11):1474–547.
4. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. Lippincott Williams & Wilkins; 2004 Aug 10;110(6):738–43.
5. Makdisse M, Pereira ADC, Brasil DP, Borges JL, Machado-Coelho GLL, Krieger JE, *et al.* Prevalência e fatores de risco associados à doença arterial periférica no projeto corações do Brasil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. *Arq Bras Cardiol*; 2008;91(6):402–14.
6. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, *et al.* *Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for*

peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. Lancet. 2013 Oct 19;382(9901):1329–40.

7. Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, Overdijk MM, van Ree JW, Knottnerus JA. Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study. *Am J Epidemiol.* 2001 Apr 1;153(7):666–72.
8. Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing Group, Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, Geraghty PJ, McKinsey JF, *et al.* Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg.* 2015. pp. 2S–41S.
9. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel Risk Factors for Systemic Atherosclerosis: A Comparison of C-Reactive Protein, Fibrinogen, Homocysteine, Lipoprotein(a), and Standard Cholesterol Screening as Predictors of Peripheral Arterial Disease. *JAMA.* 2001 May 16;285(19):2481–5.
10. Dawber TR, Kannel WB, Revotskie N, Stokes J, Kagan A, Gordon T. Some factors associated with the development of coronary heart disease: six years' follow-up experience in the Framingham study. *Am J Publ Health Nat Health.* 1959 Oct;49:1349–56.
11. Alzamora MT, Forés R, Baena-Díez JM, Pera G, Toran P, Sorribes M, *et al.* The peripheral arterial disease study (PERART/ARTPER): prevalence and risk factors in the general population. *BMC Public Health.* 2010 Jan 1;10:38–8.

-
12. Aronow WS. Association of Lower Extremity Peripheral Arterial Disease with Atherosclerotic Vascular Disease, Cardiovascular Events, and Mortality. *J Cardiovasc Dis Diag*. 2014;02(01).
 13. Dhaliwal G, Mukherjee D. Peripheral arterial disease: Epidemiology, natural history, diagnosis and treatment. *Int J Angiol*. 2007;16(2):36–44.
 14. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, *et al*. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007 Jan 1;33 Suppl 1(1):S1–75.
 15. Bordeaux LM, Reich LM, Hirsch AT. *The epidemiology and natural history of peripheral arterial disease*. *Peripheral arterial disease*. New Jersey: Humana Press; 2002. 14 p.
 16. Varu VN, Hogg ME, Kibbe MR. Critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. Elsevier; 2010 Jan 1;51(1):230–41.
 17. White C. Clinical practice. Intermittent claudication. *N Engl J Med*. 2007 Mar 22;356(12):1241–50.
 18. Schanzer A, Conte MS. Critical Limb Ischemia. *Curr Treat Options Cardio Med*. 2010 Apr 14;12(3):214–29.
 19. Nasser F, Silva SG de J, Biagioni RB, Campos RC de A, Burihan MC, Inoguti R, *et al*. Revascularização endovascular infrainguinal: fatores determinantes para a perviedade. *J Vasc Bras*. 2009;8(1):48–55.

-
20. Dotter ct, judkins mp. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technic and a preliminary report of its application. *Circulation*. 1964 Nov 1;30:654–70.
 21. Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta Radiol*. 1953 May 1;39(5):368–76.
 22. Grüntzig A, Kumpe DA. Technique of percutaneous transluminal angioplasty with the Grüntzig ballon catheter. *AJR Am J Roentgenol*. 1979 Apr 1;132(4):547–52.
 23. Grüntzig A. Percutaneous transluminal angioplasty. *AJR Am J Roentgenol*. 1981 Jan 1;136(1):216–7.
 24. Athanasoulis CA. Percutaneous transluminal angioplasty: general principles. *AJR Am J Roentgenol*. 1980 Nov 1;135(5):893–900.
 25. Greenfield AJ. Femoral, popliteal, and tibial arteries: percutaneous transluminal angioplasty. *AJR Am J Roentgenol*. 1980 Nov;135(5):927–35.
 26. Probst P, Cerny P, Owens A, Mahler F. Patency after femoral angioplasty: correlation of angiographic appearance with clinical findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1983 Jun 1;140(6):1227–32.
 27. Gallino A, Mahler F, Probst P, Nachbur B. Percutaneous transluminal angioplasty of the arteries of the lower limbs: a 5 year follow-up. *Circulation*. 1984 Oct 1;70(4):619–23.

28. Johnston KW, Rae M, Hogg-Johnston SA, Colapinto RF, Walker PM, Baird RJ, *et al.* 5-year results of a prospective study of percutaneous transluminal angioplasty. *Ann Surg.* 1987 Oct 1;206(4):403–13.
29. Jeans WD, Armstrong S, Cole SE, Horrocks M, Baird RN. Fate of patients undergoing transluminal angioplasty for lower-limb ischemia. *Radiology.* 1990;177(2):559–64.
30. Matsi PJ, Manninen HI, Vanninen RL, Suhonen MT, Oksala I, Laakso M, *et al.* Femoropopliteal angioplasty in patients with claudication: primary and secondary patency in 140 limbs with 1-3-year follow-up. *Radiology.* 1994 Jun 1;191(3):727–33.
31. Golledge J, Ferguson K, Ellis M, Sabharwal T, Davies AH, Greenhalgh RM, *et al.* Outcome of femoropopliteal angioplasty. *Ann Surg.* 1999 Jan;229(1):146–53.
32. Dotter CT. Transluminally-placed coilspring endarterial tube grafts. Long-term patency in canine popliteal artery. *Invest Radiol.* 1969 Sep 1;4(5):329–32.
33. Rousseau H, Joffre J, Puel J, Imbert C, Puech JL, Duboucher C, *et al.* Percutaneous vascular stent: experimental studies and preliminary clinical results in peripheral arterial diseases. *Int Angiol.* 1987 Apr 1;6(2):153–61.
34. Palmaz JC, Sibbitt RR, Tio FO, Reuter SR, Peters JE, Garcia F. Expandable intraluminal vascular graft: a feasibility study. *Surgery.* 1986 Feb;99(2):199–205.

-
35. Cejna M, Thurnher S, Illiasch H, Horvath W, Waldenberger P, Hornik K, *et al.* PTA versus Palmaz stent placement in femoropopliteal artery obstructions: a multicenter prospective randomized study. *J Vasc Interv Radiol.* 2001 Jan;12(1):23–31.
 36. Grimm J, Müller-Hülsbeck S, Jahnke T, Hilbert C, Brossmann J, Heller M. Randomized study to compare PTA alone versus PTA with Palmaz stent placement for femoropopliteal lesions. *JVIR.* 2001 Aug;12(8):935–42.
 37. Becquemin J-P, Favre J-P, Marzelle J, Nemoz C, Corsind C, Leizorovicz A. Systematic versus selective stent placement after superficial femoral artery balloon angioplasty: A multicenter prospective randomized study. *J Vasc Surg.* 2003 Mar;37(3):487–94.
 38. Gray BH, Sullivan TM, Childs MB, Young JR, Olin JW. High incidence of restenosis/reocclusion of stents in the percutaneous treatment of long-segment superficial femoral artery disease after suboptimal angioplasty. *J Vasc Surg.* 1997 Jan 1;25(1):74–83.
 39. McQuade K, Gable D, Hohman S, Pearl G, Theune B. Randomized comparison of ePTFE/nitinol self-expanding stent graft vs prosthetic femoral-popliteal bypass in the treatment of superficial femoral artery occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2009 Jan;49(1):109-15.
 40. Stoeckel D, Pelton A, Duerig T. Self-expanding nitinol stents: material and design considerations. *Eur Radiol.* 2004 Feb 1;14(2):292–301.

-
41. Schillinger M, Sabeti S, Loewe C, Dick P, Amighi J, Mlekusch W, *et al.* Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery. *N Engl J Med.* 2006;354(18):1879–88.
 42. Schillinger M, Sabeti S, Dick P, Amighi J, Mlekusch W, Schlager O, *et al.* Sustained Benefit at 2 years of primary femoropopliteal stenting compared with balloon angioplasty with optional stenting. *Circulation.* 2007 May 14;115(21):2745–9.
 43. Dick P, Wallner H, Sabeti S, Loewe C, Mlekusch W, Lammer J, *et al.* Balloon angioplasty versus stenting with nitinol stents in intermediate length superficial femoral artery lesions. *Cathet Cardiovasc Intervent.* 2009 Dec 1;74(7):1090–5.
 44. Laird JR, Jain A, Zeller T, Feldman R, Scheinert D, Popma JJ, *et al.* Nitinol Stent Implantation in the superficial femoral artery and proximal popliteal artery: twelve-month results from the complete SE multicenter trial. *J Endovasc Ther.* 2014;21(2):202–12.
 45. Krankenberg H, Schluter M, Steinkamp HJ, Burgelin K, Scheinert D, Schulte KL, *et al.* Nitinol stent implantation versus percutaneous transluminal angioplasty in superficial femoral artery lesions up to 10 cm in length: the Femoral Artery Stenting Trial (FAST). *Circulation.* 2007 Jul 17;116(3):285–92.
 46. Mwiapatayi BP, Hockings A, Hofmann M, Garbowski M, Sieunarine K. Balloon angioplasty compared with stenting for treatment of femoropopliteal occlusive disease: a meta-analysis. *J Vasc Surg.* 2008 Feb;47(2):461–9.

-
47. Kasapis C, Henke PK, Chetcuti SJ. Routine stent implantation vs. percutaneous transluminal angioplasty in femoropopliteal artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2009 Jan;30(1):44-55.
 48. Nguyen BN, Conrad MF, Guest JM, Hackney L, Patel VI, Kwolek CJ, *et al*. Late outcomes of balloon angioplasty and angioplasty with selective stenting for superficial femoral-popliteal disease are equivalent. *J Vasc Surg*. 2011 Oct 1;54(4):1051–1.
 49. Armstrong EJ, Saeed H, Alvandi B, Singh S, Singh GD, Yeo KK, *et al*. Nitinol self-expanding stents vs. balloon angioplasty for very long femoropopliteal lesions. *J Endovasc Ther*. 2014 Feb 1;21(1):34–43.
 50. Serruys PW, Kutryk MJB, Ong ATL. Coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 2006 Feb 2;354(5):483–95.
 51. Lammer J, Bosiers M, Zeller T, Schillinger M, Boone E, Zaugg MJ, *et al*. First clinical trial of nitinol self-expanding everolimus-eluting stent implantation for peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2011 Aug 1;54(2):394–401.
 52. Dake MD, Scheinert D, Tepe G, Tessarek J, Fanelli F, Bosiers M, *et al*. Nitinol stents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study. *J Endovasc Ther*. 2011 Oct 1;18(5):613–23.
 53. Duda SH, Bosiers M, Lammer J, Scheinert D, Zeller T, Oliva V, *et al*. Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the

-
- superficial femoral artery: long-term results from the SIROCCO trial. *J Endovasc Ther.* 2006 Dec 1;13(6):701–10.
54. Duda SH, Bosiers M, Lammer J, Scheinert D, Zeller T, Tielbeek A, *et al.* Sirolimus-eluting versus bare nitinol stent for obstructive superficial femoral artery disease: the SIROCCO II trial. *JVIR.* 2005 Mar;16(3):331–8.
 55. Axel DI, Kunert W, Göggelmann C, Oberhoff M, Herdeg C, Küttner A, *et al.* Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation.* 1997 Jul 15;96(2):636-45.
 56. Freyhardt P, Zeller T, Kröncke TJ, Schwarzwaelder U, Schreiter NF, Stiepani H, *et al.* Plasma levels following application of paclitaxel-coated balloon catheters in patients with stenotic or occluded femoropopliteal arteries. *Rofo.* 2011 May;183(5):448–55.
 57. Werk M, Langner S, Reinkensmeier B, Boettcher HF, Tepe G, Dietz U, *et al.* Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial. *Circulation.* 2008 Sep 23;118(13):1358–65.
 58. Micari A, Cioppa A, Vadalà G, Castriota F, Liso A, Marchese A, *et al.* Clinical Evaluation of a Paclitaxel-Eluting Balloon for Treatment of Femoropopliteal Arterial Disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012 Mar 1;5(3):331–8.
 59. Rocha-Singh KJ, Zeller T, Jaff MR. Peripheral arterial calcification: prevalence, mechanism, detection, and clinical implications. *Catheter Cardiovasc Interv.*

2014 May 1;83(6):E212-20. doi: 10.1002/ccd.25387. Epub 2014 Feb 10. PMID: 24402839; PMCID: PMC4262070.

60. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, Jones DN. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg.* 1997 Sep;26(3):517-38. doi: 10.1016/s0741-5214(97)70045-4. Erratum in: *J Vasc Surg* 2001 Apr;33(4):805. PMID: 9308598.
61. Dorrucchi V. Treatment of superficial femoral artery occlusive disease. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2004 Jun;45(3):193-201.
62. Geiger MA, Guillaumon AT. Primary stenting for femoropopliteal peripheral arterial disease: analysis up to 24 months. *J Vasc Bras.* 2019 Jan 30;18:e20160104. // Acin F, de Haro J, Bleda S, Varela C, Esparza L. Primary nitinol stenting in femoropopliteal occlusive disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Endovasc Ther.* 2012 Oct;19(5):585-95.
63. Abdoli S, Mert M, Lee WM, Ochoa CJ, Katz SG. Network meta-analysis of drug-coated balloon angioplasty versus primary nitinol stenting for femoropopliteal atherosclerotic disease. *J Vasc Surg.* 2021 May;73(5):1802-1810.e4.
64. Perrio S, Holt PJ, Patterson BO, Hinchliffe RJ, Loftus IM, Thompson MM. Role of superficial femoral artery stents in the management of arterial occlusive disease: review of current evidence. *Vascular.* 2010 Mar-Apr;18(2):82-92.
65. Bosiers M, Torsello G, Gissler HM, Ruef J, Müller-Hülsbeck S, Jahnke T, Peeters P, Daenens K, Lammer J, Schroë H, Mathias K, Koppensteiner R,

-
- Vermassen F, Scheinert D. Nitinol stent implantation in long superficial femoral artery lesions: 12-month results of the DURABILITY I study. *J Endovasc Ther.* 2009 Jun;16(3):261-9.
66. Scheinert D, Scheinert S, Sax J, Piorkowski C, Bräunlich S, Ulrich M, Biamino G, Schmidt A. Prevalence and clinical impact of stent fractures after femoropopliteal stenting. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Jan 18;45(2):312-5.
67. Rodrigues TO, Metzger PB, Rossi FH. Outcomes of the use of a superflexible nitinol stent in the popliteal artery. *Rev Bras Cardiol Invas.* 2014;22(2):161-7
68. Tomoi Y, Soga Y, Takahara M, Fujihara M, Iida O, Kawasaki D, Ando K. Spot stenting versus full coverage stenting after endovascular therapy for femoropopliteal artery lesions. *J Vasc Surg.* 2019 Oct;70(4):1166-1176.
69. Steiner S, Schmidt A, Bausback Y, Piorkowski M, Werner M, Yahiaoui-Doktor M, Banning-Eichenseer U, Scheinert D. Midterm Patency After Femoropopliteal Interventions: A Comparison of Standard and Interwoven Nitinol Stents and Drug-Coated Balloons in a Single-Center, Propensity Score-Matched Analysis. *J Endovasc Ther.* 2016 Apr;23(2):347-55.
70. Tepe G, Laird J, Schneider P, Brodmann M, Krishnan P, Micari A, Metzger C, Scheinert D, Zeller T, Cohen DJ, Snead DB, Alexander B, Landini M, Jaff MR; IN.PACT SFA Trial Investigators. Drug-coated balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of superficial femoral and popliteal peripheral artery disease: 12-month results from the IN.PACT SFA randomized trial. *Circulation.* 2015 Feb 3;131(5):495-502.

-
71. Schneider PA, Laird JR, Tepe G, Brodmann M, Zeller T, Scheinert D, Metzger C, Micari A, Sachar R, Jaff MR, Wang H, Hasenbank MS, Krishnan P; IN.PACT SFA Trial Investigators. Treatment Effect of Drug-Coated Balloons Is Durable to 3 Years in the Femoropopliteal Arteries: Long-Term Results of the IN.PACT SFA Randomized Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018 Jan;11(1):e005891.
 72. Tepe G, Schnorr B, Albrecht T, Brechtel K, Claussen CD, Scheller B, Speck U, Zeller T. Angioplasty of femoral-popliteal arteries with drug-coated balloons: 5-year follow-up of the THUNDER trial. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2015 Jan;8(1 Pt A):102-8.
 73. Scheinert D, Duda S, Zeller T, Krankenberg H, Ricke J, Bosiers M, Tepe G, Naisbitt S, Rosenfield K. The LEVANT I (Lutonix paclitaxel-coated balloon for the prevention of femoropopliteal restenosis) trial for femoropopliteal revascularization: first-in-human randomized trial of low-dose drug-coated balloon versus uncoated balloon angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014 Jan;7(1):10-9.
 74. Werk M, Albrecht T, Meyer DR, Ahmed MN, Behne A, Dietz U, Eschenbach G, Hartmann H, Lange C, Schnorr B, Stiepani H, Zoccai GB, Hänninen EL. Paclitaxel-coated balloons reduce restenosis after femoro-popliteal angioplasty: evidence from the randomized PACIFIER trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012 Dec;5(6):831-40.
 75. Rosenfield K, Jaff MR, White CJ, Rocha-Singh K, Mena-Hurtado C, Metzger DC, Brodmann M, Pilger E, Zeller T, Krishnan P, Gammon R, Müller-Hülsbeck S, Nehler MR, Benenati JF, Scheinert D; LEVANT 2 Investigators. Trial of a

-
- Paclitaxel-Coated Balloon for Femoropopliteal Artery Disease. *N Engl J Med.* 2015 Jul 9;373(2):145-53.
76. Torsello G, Stavroulakis K, Brodmann M, Micari A, Tepe G, Veroux P, Benko A, Choi D, Vermassen FEG, Jaff MR, Guo J, Dobranszki R, Zeller T; IN.PACT Global Investigators. Three-Year Sustained Clinical Efficacy of Drug-Coated Balloon Angioplasty in a Real-World Femoropopliteal Cohort. *J Endovasc Ther.* 2020 Oct;27(5):693-705.)
77. Tepe G, Beschorner U, Ruether C, et al. Drug-eluting balloon therapy for femoropopliteal occlusive disease: predictors of outcome with a special emphasis on calcium. *J Endovasc Ther.* 2015;22:727–733.
78. Fanelli F, Cannavale A, Boatta E, Corona M, Lucatelli P, Wilderk A, Cirelli C, Salvatori FM. Lower limb multilevel treatment with drug-eluting balloons: 6-month results from the DEBELLUM randomized trial. *J Endovasc Ther.* 2012 Oct;19(5):571-80. doi: 10.1583/JEVT-12-3926MR.1. PMID: 23046320.
79. Nomura T, Ota I, Tasaka S, Ono K, Sakaue Y, Shoji K, Wada N. Percutaneous debulking strategy for severe nodular calcification in common femoral artery. *CVIR Endovasc.* 2022 May 27;5(1):25. doi: 10.1186/s42155-022-00301-6. PMID: 35622173; PMCID: PMC9142719.
80. Chalmers N, Walker PT, Belli AM, Thorpe AP, Sidhu PS, Robinson G, van Ransbeeck M, Fearn SA. Randomized trial of the SMART stent versus balloon angioplasty in long superficial femoral artery lesions: the SUPER study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013 Apr;36(2):353-61.

-
81. Kim K, Ko YG, Ahn CM, Min PK, Lee JH, Yoon CH, Yu CW, Lee SW, Lee SR, Choi SH, Koh YS, Chae IH, Choi D. Clinical Outcomes of Subintimal vs. Intraluminal Revascularization Approaches for Long Femoropopliteal Occlusions in a Korean Multicenter Retrospective Registry Cohort. *Circ J*. 2018 Jun 25;82(7):1900-1907. doi: 10.1253/circj.CJ-17-1464. Epub 2018 Apr 20. PMID: 29681585.
 82. Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P, et al. Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e011245.
 83. Bair EC, McCarver BC, Cooper NT, Greif BA, Major M, Wang S, Lewis AJ, Ryer EJ, Elmore JR, Salzler GG. The Use of Paclitaxel-Coated Devices in the Treatment of Peripheral Arterial Disease is Not Associated With Increased Mortality or Amputations. *Ann Vasc Surg*. 2022 May 17:S0890-5096(22)00233-3. doi: 10.1016/j.avsg.2022.04.047. Epub ahead of print. PMID: 35595205.
 84. Kayssi A, Al-Atassi T, Oreopoulos G, Roche-Nagle G, Tan KT, Rajan DK. Drug-eluting balloon angioplasty versus uncoated balloon angioplasty for peripheral arterial disease of the lower limbs. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 8. Art. No.: CD011319.
 85. Chowdhury MM, McLain AD, Twine CP. Angioplasty versus bare metal stenting for superficial femoral artery lesions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 6. Art. No.: CD006767.

86. Matsumura JS, Yamanouchi D, Goldstein JA, Pollock CW, Bosiers M, Schultz GA, Scheinert D, Rocha-Singh KJ. The United States Study for Evaluating Endovascular Treatments of Lesions in the Superficial Femoral Artery and Proximal Popliteal By using the Protégé Everflex Nitinol Stent System II (DURABILITY II). *J Vasc Surg.* 2013 Jul;58(1):73-83.e1.

87. Brodmann M, Zeller T, Christensen J, Binkert C, Spak L, Schröder H, Righini P, Nano G, Tepe G. Real-world experience with a Paclitaxel-Coated Balloon for the treatment of atherosclerotic infrainguinal arteries: 12-month interim results of the BIOLUX P-III registry first year of enrolment. *J Vasc Bras.* 2017 Oct-Dec;16(4):276-284.