

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Curso de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

**“ USO DE STENTS CORONARIANOS RECOBERTOS DE HEPARINA
EM PACIENTES DE ALTO RISCO ”**

José Casco Raudales

Orientador: Prof. Dr. Alcides José Zago

Tese Apresentada Ao CPG em Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares como requisito
para à obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, 1999.

“ Pedid, y se os dará; buscad, y hallaréis; llamad, e se os abrirá. Porque todo aquel que pide, recibe; y el que busca, halla; y al que llama, se le abrirá ”.

Mateo 7:7-8

A mis hijos, *Alejandra María, Enrique Alejandro e Isabella Victória*, y a mi esposa *Márcia*, mis co-autores en este largo ensayo que es la vida, por todos aquellos momentos que dejamos de pasar juntos, más, que fueron factor fundamental para culminar con esta conquista.

A mi madre *Zonia*, en especial, por el espíritu de lucha que me inculcó, por el ejemplo de vida que dió y por el grande amor que siempre me demostró.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. **ALCIDES JOSÉ ZAGO**, Chefe do Laboratório de Hemodinâmica do HCPA, meu orientador e, acima de tudo, o Mestre que sempre soube me guiar, incentivar e apoiar ao longo destes anos de árdua luta. Minha eterna gratidão.

Ao Prof. Dr. **WALDOMIRO CARLOS MANFROI**, Coordenador do Curso de Pós-graduação em Cardiologia da UFRGS, ao qual, além do seu total apoio e incentivo ao longo destes anos, devo muito pela minha formação profissional.

Ao Prof. Dr. **JORGE PINTO RIBEIRO**, Chefe do Serviço de Cardiologia do HCPA, pelo seu apoio e estímulo contínuo e, particularmente, pelas valiosas sugestões na elaboração deste trabalho.

Ao Dr. **PAULO R. A. CARAMORI**, grande médico, colega e amigo, pela revisão e análise crítica deste trabalho.

Aos colegas médicos dos Serviços de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela sua amizade e apoio constante nestes anos de boa convivência.

Às enfermeiras e funcionários do Laboratório de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do HCPA, pela profunda amizade e apoio constante, bem como pela dedicação e carinho prestados aos nossos pacientes.

Finalmente, a minha família, a meus colegas, a meus amigos e a todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho. Minha eterna gratidão.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	III
LISTA DE ABREVIATURAS	VII
RESUMO	VIII
ABSTRACT	X
1 INTRODUÇÃO	03
1.1 Aspectos Históricos.....	03
1.2 O advento das endopróteses coronarianas (Stents).....	07
1.3 Nasce uma “Estrela”.....	08
1.4 Mecanismo de ação das endopróteses coronarianas.....	10
1.5 Uso eletivo das endopróteses coronarianas.....	11
1.6 Indicações atuais das endopróteses coronarianas.....	13
1.7 Limitações das endopróteses coronarianas convencionais.....	15
1.8 Uso de endopróteses coronarianas modificadas.....	20
1.9 Angioplastia em pacientes de alto risco.....	27
1.10 Justificativa do estudo.....	29
2 HIPÓTESE	32
3 OBJETIVOS	34
3.1 Objetivos primários.....	34
3.2 Objetivos secundários.....	34
4 MATERIAL E MÉTODOS	36
4.1 Delineamento.....	36
4.2 Seleção de pacientes.....	36
4.3 Critérios de exclusão.....	36
4.4 Protocolo de implante do Stent e da ACTP.....	37
4.5 Seguimento clínico.....	40

4.6 Angiografia quantitativa.....	41
4.7 Definição de termos.....	41
4.8 Análise estatística.....	43
5 RESULTADOS.....	45
5.1 Características gerais.....	45
5.2 Resultados imediatos.....	46
5.3 Resultados angiográficos.....	49
5.4 Seguimento clínico.....	50
6 DISCUSSÃO.....	53
6.1 Limitações do estudo.....	53
6.2 Análise dos resultados.....	53
6.3 Discussão.....	56
6.4 Estratégias futuras.....	59
7 CONCLUSÕES.....	63
8 ANEXOS.....	64
8.1 Termo de consentimento.....	65
8.2 Declaração de participação no estudo.....	66
8.3 Modelo de Ficha de Acompanhamento Médico.....	67
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72

LISTA DE ABREVIATURAS

ACC	-	American College of Cardiology (Colégio Americano de Cardiologia)
ACTP	-	Angioplastia Coronariana Transluminal Percutânea
AHA	-	American Heart Association (Sociedade Americana do Coração)
CCS	-	Canadian Cardiovascular Society (Sociedade Cardiovascular Canadense)
CF	-	Classe Funcional
CRM	-	Cirurgia de Revascularização Miocárdica
DCA	-	Doença Coronariana Aterosclerótica
DLM	-	Diâmetro Luminal Mínimo
DM	-	Diabete Melito
DR	-	Diâmetro de Referência
ECAM	-	Eventos Cardíacos Adversos Maiores
ECG	-	Eletrocardiograma
ELCA	-	Excimer Laser Coronary Atherectomy (Aterectomia Coronariana por Laser)
FE	-	Fração de ejeção
HAS	-	Hipertensão Arterial Sistêmica
IAM	-	Infarto Agudo do Miocárdio
IVUS	-	Intravascular Ultrasound (Ultra-som Intravascular)
MACE	-	Major adverse cardiac event (Eventos Cardíacos Adversos Maiores)
MB-CK	-	Creatinoquinase isoenzima B
PCNA	-	Proliferating cell nuclear antigen (Antígeno nuclear das células proliferativas)
RVA	-	Revascularização do vaso alvo
TIMI	-	Thrombolysis In Myocardial Infarction (Trombólise no Infarto do Miocárdio)
VE	-	Ventrículo Esquerdo

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os pacientes que preenchem características clínicas, demográficas e/ou angiográficas de alto risco, quando submetidos a intervenções percutâneas, geralmente apresentam um baixo índice de sucesso e alta incidência de complicações isquêmicas agudas e de reestenose. A nossa hipótese é que, tratando este grupo de alto risco com o implante de Stents recobertos de heparina conseguiremos mudar favoravelmente esses índices.

OBJETIVO: Comparar a incidência de reestenose angiográfica e de eventos cardíacos adversos maiores (ECAM), seis meses após a randomização, entre o implante de *Stents* recobertos de heparina e a angioplastia (ACTP) convencional em pacientes de alto risco. Secundariamente, comparar a incidência de ECAM durante a hospitalização inicial e de eventos vasculares/hemorragicos na fase hospitalar.

MATERIAL E MÉTODOS: De 1053 intervenções realizadas entre janeiro de 1997 e dezembro de 1998, 68 Pc portadores de cardiopatia isquêmica grave e sintomática, foram randomizados para serem tratados com o implante de *Stents* (St) recobertos de heparina (n=35) ou com ACTP convencional (Ac) (n=33). Para serem incluídos no estudo, os pacientes deveriam apresentar, além de sintomas ou sinais de isquemia miocárdica grave, uma ou mais das seguintes características clínicas ou angiográficas: pacientes idosos (≥ 70 anos), portadores de diabetes melito, angina instável (ou IAM em curso ou recente); classe funcional III ou IV (da CCS), insuficiência cardíaca congestiva, disfunção sistólica do VE (FE < 40%), choque cardiogênico ou lesões tipo B₂ ou C do ACC/AHA. Os pacientes foram avaliados clinicamente no 1º, 3º e 6º mês pós-procedimento. No 6º mês (ou antes se necessário) foram submetidos a nova cinecoronariografia.

RESULTADOS: Dos 68 Pc, 13,2% não completaram o seguimento clínico, a análise angiográfica final incluiu somente 59 Pc (29 e 30 para os grupos St e Ac respectivamente). O sucesso foi 91,4% e 84,8% para os grupos St e Ac (p=NS). A incidência de eventos cardíacos adversos maiores hospitalares para os grupos St e Ac respectivamente foram: mortalidade 2,9% vs. 0,0%; IAM fatal e não fatal 8,6% vs. 12,1%; CRM de urgência ou nova intervenção 0,0% vs. 9,1%. A análise combinada de ECAM nesta fase foi de 8,6% vs. 15,2% (p=NS). A incidência de hemorragia maior, hemorragia menor e as complicações vasculares foram semelhantes para ambos os grupos. A reestenose angiográfica foi 24,1% e 43,3%

nos grupos St e Ac ($p=0,2$). As mudanças no diâmetro luminal mínimo (DLM) para os grupos St e Ac respectivamente foram: ganho inicial $1,89 \pm 0,44$ mm vs. $1,49 \pm 0,49$ mm ($p=0,002$); a perda em 06 meses foi em média de $0,55 \pm 0,33$ mm vs. $0,51 \pm 0,23$ mm ($p=NS$) e o ganho líquido final $1,34 \pm 0,56$ mm vs. $1,00 \pm 0,62$ mm ($p=0,034$). A análise combinada dos ECAM no final dos seis meses demonstrou uma diferença estatisticamente significativa favorecendo o grupo *Stent* (24,1% vs. 53,3%, $p=0,042$). A taxa de incidência de revascularização (cirúrgica ou percutânea) foi 13,8% (grupo *Stent*) vs. 43,3% (grupo ACTP) ($p=0,027$). O índice de sobrevida livre de eventos em 06 meses foi significativamente mais alto no grupo *Stent* (75,9% vs. 46,7%, $p=0,042$).

CONCLUSÕES: A estratégia de implante de *Stents* heparinizados em pacientes de alto risco, seria uma alternativa satisfatória de tratamento, com índices de complicações semelhantes às da ACTP convencional, porém, acarretando uma adequada incidência de reestenose, uma diminuição significativa na taxa de eventos cardíacos adversos maiores, um menor índice de revascularização do vaso alvo e um aumento significativo na sobrevida livre de eventos, pelo menos nos primeiros seis meses do acompanhamento destes pacientes.

ABSTRACT

OBJECTIVES: This study sought to test the hypothesis that the treatment with heparin-coated stents in high-risk patients could change in a favourable way the restenosis rates and decrease the incidence of major adverse coronary events (MACE) at 6-month follow-up.

BACKGROUND: Patients that fulfill clinical, demographic and/or angiographic criteria for high risk when undergoing percutaneous coronary interventions (PCI) usually have a low success rate and both high acute ischemic complications and high restenosis rates. We postulate that treating this high-risk group of patients with heparin-coated stents could change in a favourable way these rates and decrease the major adverse coronary events (MACE) at 6-month follow-up.

METHODS: We recruited 68 patients between January 1997 and December 1998 from 1053 who underwent PCI. Patients were randomly assigned to heparin-coated stent (ST) implantation (n=35) or balloon angioplasty (BA) (n=33). Patients were eligible for inclusion if they had symptoms or signs of myocardial ischemia and one or more of the following clinical and/or angiographic characteristic: age ≥ 70 , diabetes mellitus, unstable angina (or evolving AMI), 3-4 CCS score for angina, congestive heart failure, left-ventricular systolic dysfunction (EF < 40%), cardiogenic shock, or type B₂ or C lesions (ACC/AHA). Clinical follow-up was done at one, three and six months. At the six month a new coronary angiography was performed.

RESULTS: From the original 68 patients 13.2% were lost to follow-up, so 59 patients were included in the final angiographic analysis. Success rate was 91.4% vs 84.8% for ST and BA groups respectively (p=NS). The in-hospital cardiac event rates for both the ST and BA groups were: death 2.9% vs 0.0%; fatal and no-fatal AMI 8.6% vs 12.1%; emergency CABG or PCI 0.0% vs 9.1%. The in-hospital combined MACE rate was 8.6% vs. 15.2% (p=NS). The incidences of bleeding and/or vascular complications were similar in both groups. The angiographic restenosis rate was 24,1% vs. 43,3% in ST and BA groups respectively (p=0,2). The changes in minimal luminal diameter (MLD) for both ST and BA group were: acute gain $1,89 \pm 0,44$ mm vs. $1,49 \pm 0,49$ mm (p=0,002); 6-month mean loss $0,55 \pm 0,33$ mm vs. $0,51 \pm 0,23$ mm (p=NS) and net gain $1,34 \pm 0,56$ mm vs. $1,00 \pm 0,62$ mm (p=0,034). The late (6-month) MACE shown a significant statistical difference

favorable to ST group (24,1% vs. 53,3%, $p=0,042$). The late revascularization rate (surgical or PCI) for ST and BA groups was 13,8% vs. 43,3% ($p=0,027$). Finally, the 6-month event-free survival rate was significant higher in the ST group (75,9% vs. 46,7%, $p=0,042$).

CONCLUSIONS: Implanting heparin-coated coronary Stents in high risk patients seems to be a better approach of treatment, with complication rates similar to balloon angioplasty; however, it has a more reasonable restenosis rate, with a significant decrease in both major adverse coronary event and target vessel revascularization rates as well as a significant increase in event-free survival rates, during the 6-month follow-up period.

INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos Históricos

Em 1964 Charles Dotter e Melvin Judkins após a publicação da sua experiência em onze casos de dilatação de artérias periféricas, introduziram a idéia de “angioplastia transluminal” para o tratamento do estreitamento aterosclerótico das artérias femorais, utilizando para tais fins “cateteres” (tecnicamente “dilatadores”) progressivamente mais calibrosos para alargar as lesões vasculares obstrutivas^(9,184) (fenômeno atualmente conhecido como “o efeito Dotter”).

Posteriormente Werner Postmann e Andreas Roland Gruentzig (de forma independente) modificaram o cateter de angioplastia de Dotter, adicionando-lhe um balonete inflável de borracha na sua extremidade distal^(23,184). Gruentzig trabalhando em conjunto com Richard Myler, realizaram a primeira angioplastia coronariana (em uma ponte de safena) no transcurso de uma cirurgia, em maio de 1977. Pouco tempo depois, Gruentzig realizou a primeira angioplastia coronariana transluminal de forma percutânea em um ser humano em setembro de 1977, em Zurique⁽¹⁰⁾.

Dez anos depois, publica sua experiência com os primeiros 169 pacientes tratados com Angioplastia Coronariana Transluminal Percutânea (ACTP), com seguimento clínico por um período médio de 5 a 8 anos. É interessante destacar que a incidência de reestenose nessa série, apesar do fato de que os dispositivos não eram tão sofisticado na época, foi de apenas 30% e, foi o primeiro a descrever que a reestenose ocorria nos primeiros 6 meses após realizada a intervenção⁽⁷⁹⁾. Outro dado histórico interessante é que Richard Myler foi o primeiro em introduzir e realizar a nova técnica nos Estados Unidos, em 1978⁽²³⁾.

Desde então, a ACTP têm se tornado uma parte fundamental no tratamento da doença coronariana aterosclerótica obstrutiva, com excelentes resultados a curto prazo se comparados com o tratamento clínico convencional⁽¹⁰⁶⁾. Originalmente esta técnica era limitada ao tratamento de estenoses proximais, concêntricas, sem calcificações ou trombos; as assim chamadas “lesões ideais” (hoje conhecidas como tipo A da classificação do ACC/AHA)⁽²⁹⁾). Atualmente e, devido em parte às melhoras

e refinamentos nas técnicas e nos dispositivos, o seu uso têm se ampliado para tratar lesões mais complexas e de alto risco.

No entanto, apesar do uso generalizado da técnica no mundo inteiro (aproximadamente 900,000 ACTP foram realizadas em 1995)⁽⁷⁾ e do amplo leque de indicações atuais em várias situações clínicas, a ACTP convencional permanece limitada por dois grandes problemas:

- 1) A oclusão aguda (ou ameaça de oclusão), e
- 2) A reestenose.

A oclusão aguda após ACTP, definida como fluxo coronariano anterógrado TIMI 0 ou TIMI 1⁽⁴⁸⁾ e a ameaça de oclusão, definida como lesão residual > 50%, dissecação \geq 10 mm ou sinais de isquemia miocárdica (dor anginosa ou alterações eletrocardiográficas ou hemodinâmicas) acontecem em 2% a 11% dos casos (média 5%)^(1,2,5,18,48). Ambas são responsáveis pela maior parte da morbidade e mortalidade a curto prazo associadas à ACTP (IAM, CRM ou morte), o que aumenta significativamente os custos de hospitalização.

Os mecanismos que as originam, decorrentes da ruptura da placa e dissecação da íntima (fenômeno que, embora de carácter limitado em 50% a 80% das ACTP consideradas bem sucedidas em avaliações feitas pelo ultra-som intravascular)^(11,12), incluem:

- Obstrução mecânica devida à presença de retalhos oclusivos;
- Retração elástica;
- Formação de trombo;
- Hemorragia subintimal e
- Vasoconstrição ou espasmo do segmento arterial livre de doença.

O outro grande problema, a reestenose pós-ACTP, apresenta uma incidência que varia de 17% a 50% (média de 30%)^(78-87,159), dependendo da definição utilizada (atualmente existem 13 delas)⁽²³⁾. Nobuyoshi et al. ⁽¹⁴⁾ relatam uma incidência de 50% em 6 meses e de 52% em um ano, com o pico ocorrendo entre o primeiro e o terceiro mês, atingindo posteriormente um platô.

O processo de reestenose é um fenômeno extremamente complexo e seus mecanismos ainda são motivo de pesquisa intensiva. Certamente acontecem duas coisas:

- 1) Uma reação hiperproliferativa em resposta ao dano na íntima e na parede arterial, o qual por sua vez produz ativação das plaquetas e a geração e liberação de fatores de crescimento (ou “growth factors”) que estimulam a hiperproliferação e migração de células musculares lisas e a hiperproliferação de matriz extracelular^(5,58,118,119,158,159,180) e,
- 2) Retração elástica e remodelamento geométrico negativo pós-procedimento, que produz colapso e constrição do vaso tratado^(24,25,180).

Sabe-se também, que a incidência de reestenose é maior em certos subgrupos de pacientes com algumas características clínicas e angiográficas bem definidas: pacientes com DM, HAS, idade avançada, fumantes, angina instável ou portadores de lesões na artéria descendente anterior, em pontes de safena, em óstios coronários ou em lesões de bifurcação, estenose residual significativa após ACTP, lesões excêntricas, ausência de dissecção, gradiente através a lesão > 15 mm de Hg e reestenose precoce^(76,78,82,84).

Por outro lado, os trabalhos clássicos de Mintz et al.^(24,25) sugerem que a reestenose é predominantemente influenciada pelo remodelamento patológico da artéria, caracterizado pelo encolhimento do segmento dilatado na área circunscrita pela lâmina elástica externa e, em menor grau, pela proliferação de neoíntima (responsável pela perda de apenas 30% do diâmetro luminal).

Em uma tentativa de minimizar, tanto a oclusão aguda quanto a reestenose, novas técnicas e novos dispositivos foram desenvolvidos, visando a remoção da placa, procedimentos que em conjunto são chamados de técnicas de *âtero-ablação*. Dentro deles vale a pena destacar três das técnicas âtero-ablativas mais usadas:

- 1) A aterectomia coronariana direcionada (pelo sistema Atherocath® introduzida por John Simpson, 1986)⁽³⁰⁾;
- 2) A aterectomia coronariana por Excimer-laser (ELCA); e
- 3) A aterectomia rotacional (ou Rotablator®, introduzida por David Auth)⁽⁴²⁾.

Infelizmente, as considerações teóricas e conceptuais que levaram à criação desses novos dispositivos não se corresponderam com os resultados obtidos na prática clínica, pois não houve diminuição significativa na incidência de reestenose.

Por exemplo: Harrington et al.⁽²⁶⁾ e Elliot et al.⁽²⁷⁾ relatam respectivamente, elevação estatisticamente significativa da fração MB da CK (38,3% vs. 19,4%) e da mortalidade no primeiro ano (2,2% vs. 0,8%), quando comparadas a aterectomia direcionada com a ACTP convencional. Esses valores, praticamente dobrados, são explicados pela embolização de pequenos fragmentos da placa que produzem pequenos infartos.

A falha da aterectomia coronariana por Excimer-laser (ELCA) em atingir resultados semelhantes ou melhores aos da ACTP convencional é atribuída à remoção inadequada da placa (o cateter escolhido é sempre menor que o diâmetro do vaso de referência), isto somado ao risco aumentado de dissecação/perfuração do vaso tratado^(81,90). No entanto, os resultados obtidos com esta técnica nas oclusões totais, em lesões de localização aorto-ostial (na artéria coronária direita e nos enxertos de safena) ou em lesões difusas (> 20 mm) são bastante satisfatórios e pode até, ser uma alternativa atraente à CRM nessas circunstâncias ^(83,90).

Finalmente, embora os resultados imediatos da aterectomia rotacional (Rotablator®) sejam muito melhores aos obtidos com a ACTP convencional (sucesso inicial de 97,4% em lesões previamente tratadas)⁽⁸⁷⁾, as complicações isquêmicas, principalmente o fenômeno conhecido como "refluxo lento ou ausente" (ou *no-reflow*, ausência ou diminuição importante do fluxo distal após o procedimento)⁽⁴²⁾ e a reestenose em seis meses, são significativamente mais elevadas (46% vs. 37%)⁽²⁸⁾.

Cabe aqui salientar que, nessa tentativa de diminuir ou ainda de evitar a reestenose, além das técnicas intervencionistas já descritas, múltiplas medidas farmacológicas, sozinhas ou em combinação, têm sido utilizadas sem sucesso ou com sucesso apenas parcial, por exemplo: o uso do agente fibrosupressivo-antiproliferativo mimosina⁽¹⁵⁹⁾; o dipiridamol que também possui propriedades antiproliferativas⁽¹⁶⁰⁾; os corticóides associados ou não com heparina^(158,165); a angiopeptina um análogo da somatostatina⁽¹⁶¹⁾; o uso de colchicina em doses

baixas, a qual possui propriedades inibidoras da mitose⁽¹⁶²⁾; e o uso de oligonucleotídeos *antisense* do tipo c-myb e c-myc⁽¹⁶³⁾.

Ainda foram testados os agentes antineoplásicos como o metotrexato⁽¹⁶⁶⁾, a doxorubicina, a citarabina e a vincristina⁽¹⁷⁷⁾; os inibidores do intercâmbio de ions Na⁺/H⁺ (necessários para o processo de formação da neoíntima)⁽¹⁶⁷⁾; os agentes bloqueadores dos canais do cálcio principalmente a amlodipina e o verapamil⁽¹⁶⁸⁾; os inibidores da enzima conversora de angiotensina especialmente o cilazapril⁽¹⁷³⁾ e fosinopril⁽¹⁷⁶⁾; o uso de fibratos particularmente o fenofibrato⁽¹⁷⁴⁾; o novo agente betabloqueador, o carvedilol⁽¹⁷⁵⁾; e o uso do pentosam polisulfato (polissacarídeo semi-sintético com propriedades semelhantes à heparina), testado por Caramori et al.⁽²⁴⁷⁾ em um modelo experimental em carótidas de suínos.

1.2 O Advento das Endopróteses coronarianas (Stents):

Apesar do refinamento nas técnicas intervencionistas assim como a incorporação de novos dispositivos no tratamento da coronariopatia obstrutiva aterosclerótica, os fenômenos de oclusão aguda, ameaça de oclusão e a reestenose continuavam sendo um grave empecilho, a curto e médio prazo, nas intervenções na cardiopatia isquêmica.

Antes do desenvolvimento das próteses intravasculares, a qual chamaremos de "Era Pré-*Stent*", o tratamento da oclusão aguda (ou ameaça de oclusão) limitava-se a⁽⁴⁸⁾:

1. Tratamento clínico conservador: anticoagulação plena, uso de trombolíticos e vasodilatadores potentes (intracoronarianos ou sistêmicos);
2. Intervenções repetidas: redilatação com insuflações prolongadas, uso de cateteres de autoperfusão e ainda tentativa de aterectomia direcionada; e
3. Cirurgia de revascularização miocárdica de urgência.

No entanto, cada uma dessas formas de conduta por si só, estava associada a um risco inerente e significativo de complicações, principalmente de IAM não fatal e morte. E, em se tratando de CRM esse valores podiam atingir uma incidência de 22% a 63% para IAM e até de 11% de mortalidade⁽⁴⁸⁾.

1.3 Nasce uma "Estrela":

Em junho de 1993 a FDA (Food and Drug Administration) órgão executivo do governo americano, aprovou o uso da primeira endoprótese, o *Stent* de Gianturco-Roubin (Flexstent, Cook Inc.), para o tratamento *específico* da oclusão aguda (ou ameaça de oclusão) decorrente de procedimento intervencionista sem sucesso⁽²³⁾.

O termo "*Stent*" é na verdade um neologismo e, deve-se sua utilização à contribuição do dentista inglês Charles *Stent* (1845-1901)⁽²²⁰⁾, que um século atrás idealizou um material dentário para moldagem. Esse material foi utilizado depois para o suporte de tecidos vivos em fase de cicatrização, incluindo estruturas internas do organismo. Como assinalado pelos colegas José E. Sousa e Amanda Sousa⁽⁴⁰⁾: "Por similitude, a prótese endovascular levou o nome de *Stent*, pois sua função é, após o desalojamento do material obstrutivo, a de promover a sustentação da parede vascular em consolidação".

Cabe dizer aqui, que a idéia de usar próteses endovasculares não é recente, já em 1964, o próprio Dotter propunha o uso de próteses espiraladas após realizada a angioplastia, como uma forma de manter um "canal" adequado até que o processo de reendotelização ocorresse. Em 1969 publica sua experiência inicial como o uso de tais próteses nas artérias poplíteas de cachorros⁽¹³⁾. Essa idéia no entanto, caiu no esquecimento por quase duas décadas.

Em 1981 um radiologista chamado Cesare Gianturco, começou a trabalhar na sua prótese do tipo balão expansível, com a intenção de usá-la em artérias periféricas. Porém, o protótipo apresentava sérias dificuldades para seu implante, o que motivou o abandono temporário do projeto, o qual seria retomado mais tarde (em 1985) quando associou-se com o americano Gary Roubin. Juntos criaram o *Stent* conhecido como "*Stent* de Gianturco-Roubin".

O *Stent* coronário original de Gianturco-Roubin é composto de um monofilamento cirúrgico de aço inoxidável (1,52 mm Ø), formando uma série de alças serpentinas de 180° (em formato de U) que envolvem um balão de liberação (bastante

complacente) de uma maneira interdigitada. Ele vem em dois comprimentos diferentes: 12 e 20 mm, montados em balões de 20 e 30 mm respectivamente.

Na mesma época aproximadamente (1986), Júlio Palmaz et al.⁽³²⁾ publicavam suas experiências com o uso de uma malha feita de aço inoxidável, com múltiplas fendas, implantada em artérias ilíacas caninas. Posteriormente, e em colaboração com Richard Schatz, foram realizadas as mesmas experiências só que em artérias coronárias caninas, utilizando um *Stent* de diâmetro reduzido, expandido com a ajuda de um balão convencional de angioplastia⁽³³⁾.

Modificações subseqüentes no *Stent* de Palmaz, resultaram no atual *Stent* de Palmaz-Schatz® (Johnson & Johnson): dois tubos de aço inoxidável rígidos de 7 mm com fendas, conectados entre si por uma estrutura em ponte central (ou “articulação”) de 1 mm, tudo montado em um balão de angioplastia de 20 mm de comprimento. Quando expandido, as fendas retangulares tomam uma configuração em forma de diamante. Outra característica dessa prótese é o uso de uma bainha protetora de liberação, cuja função é evitar que o *Stent* se solte de forma precoce (a qual é retirada uma vez que o *Stent* é posicionado sobre a lesão).

Atualmente existem no mercado mundial aproximadamente mais de 30 tipos diferentes de *Stents* coronarianos^(5,40,60,66,182,221), os quais diferem entre si pelo tipo de material constitutivo, pelo seu formato (tubulares, tipo *coil*, anel, multicelular e tipo malha)⁽²²¹⁾ e, pelas propriedades de alguns modelos, de liberar substâncias ou drogas específicas:

1. Os metálicos: feitos de aço inox (liga de ferro, cromo e níquel); de tântalo; de nitinol (liga de titânio e níquel)⁽⁶⁶⁾; ou a partir de uma liga de cobalto e platina.
2. Os biodegradáveis ou a base de polímeros (tanto os bioabsorvíveis como os não bioabsorvíveis)^(58,122-124,126,147,149,152-154) e
3. Os recobertos: com heparina^(4,120); forskolin⁽¹⁴⁷⁾; células endoteliais^(148,154); com substâncias radioativas^(75,77,150); ou com ouro, carbeto de silício, carbono tipo diamante, poliuretano, colágeno/lamanino, fibrina, fosforilcolina, anticorpos monoclonais contra a integrina plaquetária, outros⁽²³⁹⁾.

1.4 Mecanismo de Ação das Endopróteses Coronarianas:

As próteses endovasculares coronarianas foram desenvolvidas como dispositivos intraluminais a serem implantados primariamente para o tratamento das complicações agudas da ACTP convencional (oclusão ou ameaça de oclusão) e, secundariamente, para o tratamento da reestenose. Nestes dias, os papéis têm se invertido, pois a principal indicação do implante de *Stents* é a prevenção, tanto primária quanto secundária, da reestenose (o chamado implante *eletivo*).

Para melhor entendermos o mecanismo de ação dos *Stents* na reestenose, é necessário revisar os processos que a ocasionam. Estudos iniciais apontavam para o fato de que a reestenose era secundária a hiperproliferação da íntima, a migração das células musculares lisas e a hiperproliferação da matriz extracelular, a qual ocasionava estreitamento progressivo da luz do vaso^(5,58).

Como citado previamente, os estudos de Mintz et al.^(24,25), sugerem que a reestenose é um fenômeno predominantemente influenciado pelo remodelamento patológico da artéria, caracterizado pelo encolhimento do segmento dilatado, na área circunscrita pela lâmina elástica externa e, em menor grau, pela proliferação de neoíntima (responsável pela perda de apenas 30% do diâmetro luminal).

Apesar de os *Stents* metálicos não terem a capacidade de inibir a proliferação do músculo liso e a produção matriz extracelular, a redução na reestenose tardia é obtida pela maximização do alargamento inicial, a fim de compensar a perda luminal tardia⁽⁵⁸⁾.

Vários são os mecanismos propostos na diminuição da reestenose^(24,25,57,180):

- 1) Suporte mecânico à parede do vaso (devido a sua grande força radial);
- 2) A colagem e fechamento das linhas de dissecação;
- 3) Prevenção da retração elástica e
- 4) Abolição do remodelamento geométrico negativo.

1.5 Uso Eletivo das Endopróteses Coronarianas:

O primeiro implante de um *Stent* nas artérias coronárias humanas foi realizado por Sigwart e Puel na Suíça, em 1986. Posteriormente Sigwart et al.⁽⁸⁾ em 1987, publicaram o relato inicial do implante de *Stents*, como uma forma de prevenir tanto a oclusão aguda quanto a reestenose pós-angioplastia nas artérias coronárias. Cabe salientar aqui que o primeiro implante de *Stent* realizado no Brasil foi feito pelos Drs. Júlio Palmaz, Richard Schatz e Eduardo Sousa, do Instituto Dante Pazzanese, em São Paulo em dezembro de 1987⁽⁴⁰⁾.

Publicações subseqüentes de estudos clínicos não randomizados relatando o uso de *Stents* de forma eletiva, apontavam para um fato bastante significativo: a redução na incidência de reestenose quando comparadas aos da angioplastia convencional^(5,6,34,37-39,69).

A publicação simultânea de dois estudos multicêntricos, randomizados, em agosto de 1994: o BENESTENT (Belgium-Netherlands *Stent* Study)⁽¹⁾ e o STRESS (*Stent* Restenosis Study)⁽²⁾, ambos comparando o implante eletivo do *Stent* de Palmaz-Schatz com a angioplastia coronariana convencional, trouxe um grande avanço no tratamento da cardiopatia isquêmica. Ambos estudos mostraram claramente uma baixa incidência de reestenose (22% vs. 32% no Benestent e 31,6% vs. 42,1% no Stress) e na necessidade de reintervenção (17,8% vs. 26,8%) ao cabo de um ano⁽¹⁾. Uma análise crítica e completa de ambos os trabalhos pode ser encontrada no estudo de Labrunie et al.⁽⁴³⁾

Vários relatos clínicos^(16,17,71-73,89) a partir de dados obtidos com o ultra-som intravascular (IVUS), mostraram que após o implante e, apesar dos aparentes bons resultados observados com a angiografia coronariana de controle, a aposição das hastes dos *Stents* contra a parede do vaso, com as técnicas convencionais de implante, era bastante inadequada, além de apresentarem uma expansão e simetria incompletas.

Colombo et al.⁽¹⁷⁾ demonstraram, a partir de achados obtidos com IVUS, que com o uso de balões de alta pressão (16 a 20 ATM) para hiperexpandir as próteses (a chamada "*otimização do implante*") quando associado ao emprego concomitante de ticlopidina e aspirina, a incidência de trombose subaguda era muito baixa (0,3%), se fazendo desnecessária a anticoagulação agressiva que costumava acompanhar o implante das endopróteses.

Nakamura et al.⁽²⁴¹⁾, em uma pequena série de 127 pacientes, concluíram que essa associação de implante "otimizado" mais aspirina mais ticlopidina estava associado a uma incidência de trombose subaguda de 3,1%. Outra das conclusões importantes desse trabalho foi que, com essa técnica ficava dispensando também o uso rotineiro do ultra-som intravascular para a avaliação do resultado final.

Outros autores, entre eles Strumpf et al.⁽⁷⁴⁾, têm sugerido que o uso da angioscopia intracoronariana forneceria também informações importantes para o controle adequado do implantes das endopróteses ou então, para esclarecimento em casos de suspeita de trombose intraluminal.

Recentemente Kimura et al.⁽⁶⁾ no Japão, relataram sua experiência de três anos de seguimento de 143 pacientes, nos quais foi implantado em forma eletiva o *Stent* de Palmaz-Schatz. Concluindo no seu trabalho que, o desfecho clínico e angiográfico após 3 anos de seguimento pós-implante das endopróteses foi bastante favorável (ausência de IAM, CRM ou reintervenção em 74,6% dos pacientes) com uma incidência extremamente baixa de reestenose e de nova intervenção (2,1% vs. 7,7% da ACTP convencional). Acrescentando ainda que, depois de 6 meses do implante há uma tendência a aumentar ainda mais o ganho no diâmetro luminal.

De igual maneira Versaci et al.⁽³⁵⁾, na Itália, randomizaram 120 pacientes (portadores de lesão única na artéria descendente anterior) para o implante eletivo de *Stent* ou para ACTP convencional, e fizeram seguimento durante 12 meses. Eles concluíram que tanto a incidência de reestenose quanto a taxa de eventos cardiovasculares favoreciam o implante das endopróteses sobre a ACTP (19% vs. 40%, $p < 0,02$ e 87% vs. 70%, $p < 0,04$ respectivamente).

1.6 Indicações Atuais das Endopróteses Coronarianas:

A partir de 1994 a ACTP convencional têm sido indicada com menos freqüência, em troca, o número de implantes de *Stents* têm aumentado geometricamente, somente em 1996 o número de implantes de *Stents* de Palmaz-Schatz alcançou a impressionante cifra de 1 milhão de endopróteses⁽⁵⁾. Estima-se que para o ano 2.000 o número de próteses implantadas excederá o número de ACTP convencional^(5,7).

Graças às mudanças tanto nos novos dispositivos^(5,40,58,66) quanto nas técnicas de implante, as indicações originais dos *Stents*, isto é, oclusão aguda, ameaça de oclusão e prevenção da reestenose, têm mudado radicalmente e passaram a ser o tratamento de escolha em alguns tipos de lesões e situações clínicas particulares.

Por exemplo, eles são usados em forma alternativa à cirurgia (quando esta estiver contra-indicada por qualquer motivo), para o tratamento de certas lesões localizadas no tronco da coronária esquerda^(34,49), mesmo em situações de não se encontrar em uma situação de "protegido" (CRM prévia garantindo o fluxo distal nas artérias descendente anterior, circunflexa ou em seus ramos principais)⁽⁶⁴⁾. Fajadet et al., na França, relatam a ausência de eventos cardíacos e de trombose aguda ou subaguda no implante de 26 *Stents* (17 eletivos e 9 de emergência) nessa situação de "não-protegido". No seguimento, em média de 7 meses, 23 pacientes (88,5%) se encontravam sem sintomas e houve reestenose em apenas 5 deles (19,2%)⁽⁶⁴⁾.

Os *Stents* são indicados também para o tratamento de lesões localizadas em enxertos de safena^(37,44,50,51,55,59,67,88), situação que sabidamente tende a apresentar complicações isquêmicas significativas e alta incidência de reestenose quando tratadas somente com ACTP convencional (principalmente devido a fenômenos embólicos decorrentes da degeneração e comprometimento difuso dos enxertos).

Piana et al.⁽⁵⁰⁾ relatam um excelente resultado imediato no implante de 200 *Stents* de Palmaz-Schatz em enxertos antigos de safena (média $8,7 \pm 4$ anos pós-cirurgia), não tendo acontecido nenhum caso de trombose intra-*Stent* e, com uma incidência

de reestenose em 6 meses de 17%. No entanto, aproximadamente 50% deles precisaram nova revascularização ao cabo de dois anos (devido à progressão da doença em outros locais)⁽⁵⁰⁾. Em outro estudo multicêntrico realizado nos Estados Unidos empregando o *Stent* de Palmaz-Schatz em enxertos considerados "velhos" (8,9 ± 4,2 anos) Wong et al.⁽⁵¹⁾ reportam alto índice de sucesso imediato (97,1%), com 1,4% de incidência de trombose do *Stent* e 14,3% de complicações vasculares maiores ou sangramentos significativos. Ao cabo de seis meses houve reestenose em 29,7% dos implantes.

Na nossa experiência⁽³⁴⁾, relatada também por outros autores^(44,55,68), o Wallstent® (Schneider), prótese do tipo auto-expansível, têm se mostrado também uma ferramenta importante no tratamento da doença obstrutiva nos enxertos de safena, com alto índice de sucesso e baixa incidência de reestenose, principalmente na doença com comprometimento difuso do vaso. Este tipo de endoprótese têm sido implantada em lesões aorto-ostiais das pontes de safena com alto índice de sucesso e incidência de 16% de reestenose e 11% de trombose⁽⁶⁸⁾. White et al.⁽⁶⁷⁾ relatam também o emprego de *Stents* de Palmaz-Schatz não coronarianos (tipo "biliar"), como uma técnica alternativa muito segura e bastante efetiva no tratamento da cardiopatia isquêmica acometendo os enxertos de safena, com resultados bastante satisfatórios.

Outras indicações incluem o implante das endopróteses para manter a patência das coronárias cronicamente ocluídas e recanalizadas previamente com ACTP, laser ou aterectomia rotacional⁽⁵²⁻⁵⁴⁾. Também podem ser indicadas para o tratamento das lesões em bifurcação, porém, com alta incidência de complicações agudas (11%) e de trombose da prótese (5-6%)⁽⁶⁵⁾. A nossa experiência em lesões moderada a severamente calcificadas têm sido satisfatória, com sucesso inicial de 91,1% porém, com incidência de reestenose relativamente alta (28,9%)⁽¹⁷⁹⁾.

Marin-Neto et al.⁽⁴¹⁾ partindo de uma análise das características anatômicas e de circunstâncias técnicas especiais de implante, elaboraram uma listagem das possíveis indicações dos *Stents*:

1. Tratamento da oclusão aguda ou ameaça de oclusão, decorrente de complicação de angioplastia convencional com cateter balão ou de outros dispositivos;

2. Otimização do resultado angiográfico após a ACTP convencional ou de outros dispositivos;
3. "Prevenção primária" de reestenose coronariana (lesões consideradas como de alto risco dessa complicação);
4. "Prevenção secundária" em lesões com reestenose após um primeiro procedimento com os dispositivos convencionais;
5. Como método de primeira escolha em lesões com alto risco de insucesso ou de complicação aguda após ACTP convencional;
6. Abordagem preferencial de lesões em enxertos de safena;
7. Após da recanalização de oclusões crônicas totais.

A revolução que o implante de *Stents* trouxe na prática da Medicina Contemporânea reflete-se no amplo leque de implantes de localização não coronariana referidas na literatura médica, por exemplo: tratamento da doença vascular oclusiva nas artérias ilíacas⁽⁹¹⁻⁹³⁾, femorais e poplíteas⁽⁹⁴⁾, cerebrais⁽⁹⁵⁾, renais^(96,97,115) e carótidas⁽⁹⁹⁾; na aorta distal⁽⁹⁸⁾; na síndrome do roubo coronário-subclávio⁽¹⁰⁰⁾; no tratamento de obstruções nas fistulas arterio-venosas para hemodiálise^(101,102); na coartação da aorta⁽¹⁰³⁾; nas obstruções venosas sistêmicas^(104,110); na estenose congênita ou atresia de artérias ou veias pulmonares ou na via de saída do ventrículo direito^(105,107,108,113); na estenose de condutos valvulados do coração direito; em aneurismas aórticos^(111,114,132); obstrução maligna das vias biliares⁽¹¹²⁾; e na recorrência de obstrução traqueal por tumor maligno⁽¹³¹⁾ entre outras.

1.7 Limitações das Endopróteses Coronarianas Convencionais:

Quando falamos em *Stents*, isto é, quando se lê ou se comentam os grandes ensaios clínicos, quase é sinônimo falar do *Stent* de Palmaz-Schatz; não é a toa que somente em 1996 foram implantados aproximadamente 1 milhão de próteses⁽⁵⁾. Nesse sentido, a grande maioria da literatura médica, refere-se a experiências com este tipo de prótese, tanto nos estudos não randomizados^(5,6,34,37-39,47,69,88,154) quanto os randomizados^(1-4,16,17,35,59,185,246). Devido a esse fato, as seguintes colocações serão baseadas principalmente a partir de estudos que utilizaram preferencialmente essa endoprótese.

Com esse preambulo podemos dizer que apesar dos efeitos extremamente benéficos dos *Stents*, as complicações (relativamente freqüentes) associadas a regimes anticoagulantes agressivos instituídos na época (o uso concomitante de AAS, dipiridamol, dextran, heparina e cumarínicos) com o fim de evitar a trombose (aguda e subaguda) limitavam, relativamente, o uso indiscriminado dos *Stents*, mais em função das contra-indicações à terapia anticoagulante sistêmica.

Por outro lado, os acidentes hemorrágicos (locais ou sistêmicos) e as complicações vasculares no local de acesso, eram praticamente o dobro (4% vs. 7,3%)⁽¹⁾ se comparados com a ACTP convencional, fato que também incidia negativamente no tempo de permanência intra-hospitalar (3,1 vs. 8,5 dias $p < 0,001$), como evidenciado no estudo Benestent⁽¹⁾.

Uma vez reduzidos os problemas associados com a anticoagulação agressiva, a principal limitação ao implante de *Stents* convencionais têm sido os fenômenos de:

1. Trombose subaguda intra-*Stent*, e
2. Reestenose.

Dois tipos de trombose têm sido identificadas: uma forma aguda e outra subaguda. A trombose aguda, aquela que acontece nas primeiras 24-48 horas após o implante, foi inicialmente observada nas primeiras experiências, quando os protocolos de anticoagulação não eram uniformemente padronizados^(31,44-47) e também não eram usadas as drogas antiplaquetárias na forma como são usadas atualmente.

Hoje, esta complicação é mais freqüentemente observada em disseções coronarianas extensas e, particularmente, associada à presença de trombos intraluminais. Na nossa experiência do dia-a-dia, nós temos observado a ocorrência deste fenômeno associado a estados de baixo débito cardíaco (p.e. os decorrentes de severa disfunção ventricular esquerda e fração de ejeção baixa de qualquer etiologia, principalmente no choque cardiogênico).

A trombose subaguda, era algum tempo atrás, a principal limitação dos *Stents*, com uma incidência que oscilava entre 0,4% e 16% (média 4%-6%) dos casos, ocorrendo caracteristicamente entre o 2º ao 14º dia após o implante e

invariavelmente resultando em IAM ou morte (1,2,19-22,51,60,88). O mecanismo para este tipo de complicação seria explicado pela trombogenicidade intrínseca dos *Stents*, devida a sua carga de superfície líquida eletropositiva e à sua arquitetura superficial irregular^(44,31,128).

Foi sugerido que as endopróteses feitas a partir de tântalo, por apresentarem uma superfície mais eletronegativa, diminuiriam o fenômeno da trombose; no entanto, Scott et al.⁽⁷⁰⁾ em um estudo experimental realizado em coronárias suínas não encontraram diferenças estatisticamente significativas na trombogenicidade entre as endopróteses feitas a partir de aço inox ou de tântalo.

A trombose subaguda pós-*Stent* é um problema muito mais grave que a oclusão aguda pós-ACTP⁽⁵⁾ e, embora esta última complicação também aconteça em torno de 4% das ACP^(5,18), ela vem a ocorrer em um alto percentual dos casos ainda dentro do laboratório de hemodinâmica, onde o problema pode ser contornado e, se possível, resolvido satisfatoriamente. Outra diferença significativa é o fato de que somente um terço dos pacientes com oclusão aguda pós-ACTP apresentarão complicações isquêmicas maiores⁽¹⁸⁾.

Koon-Hou et al.⁽⁶⁰⁾ fazendo uma meta-análise de artigos publicados no MEDLINE entre 1988 e 1995 (aproximadamente 60 estudos e 8.000 pacientes), reportaram uma incidência de trombose subaguda pós-*Stent* que variou entre 4,3% (para aqueles implantes em situações eletivas) e 10,1% (para aqueles implantes em situações de emergência) e entre os estudos que empregaram a técnica da hiperexpansão (*otimização*) essa incidência cai para apenas 1,3%.

Certamente e graças às técnicas de avaliação ultrasonográfica (IVUS) das lesões e da avaliação do resultado imediato do implante das próteses^(17,71-73,89,240,241) com a subsequente utilização de balões de alta pressão para a adequada aposição e hiperexpansão completa das hastes dos *Stents* (*otimização do implante*) e do tratamento antiplaquetário e antitrombótico adequado, devido principalmente à adição da ticlopidina (Ticlid ®)^(155,156), o índice de trombose subaguda têm diminuído muito (< 2% em implante eletivo e 5% no tratamento da oclusão aguda)^(239,240)

porém, ainda é um grande e grave problema sem tratamento claramente definido em algumas situações clínicas e anatômicas específicas.

Hasdai et al.⁽¹⁹⁾ analisando a trombose subaguda ocorrida em 44 *Stents* (29 pacientes), média de $6,1 \pm 5$ dias pós-implante, concluíram que esse fenômeno encontra-se associado a uma alta incidência de eventos cardíacos adversos maiores (incidência de IAM em 90% dos pacientes nesta série e, ainda, em 43% dos pacientes tratados com ACTP convencional foi necessária a CRM) e que, embora o tratamento por cateter (seja ACTP convencional, implante de *Stents* adicionais ou o uso de trombolíticos intracoronários) pode resolver parcialmente essa complicação (foi observado fluxo TIMI 3 em apenas 48% dos pacientes) se faz necessário a busca de novas estratégias de tratamento.

Moussa et al.⁽²⁴⁰⁾ num estudo envolvendo um total de 1.001 pacientes (1.315 lesões) relataram a existência de fatores preditores de trombose subaguda: FE baixa, mais *Stents* por lesão, a combinação de diferentes *Stents* na mesma lesão e resultados subótimos em termos de pouco ganho luminal e dissecções ou fluxo lento persistente.

A outra grande limitação das próteses: a reestenose intra-*Stent* merece uma análise particular. Lembremo-nos que a reestenose (definida como lesão > 50% na angiografia de controle) é um fenômeno que ocorre em aproximadamente 30% a 60% das intervenções por cateter nas artérias coronárias^(78-87,180), no entanto o mesmo fenômeno acontece em apenas 20% (em média) quando se trata de *Stents*.

Como expresso previamente, apesar dos *Stents* metálicos não terem a capacidade de inibir a proliferação do músculo liso nem a produção de matriz extracelular, eles diminuem dramaticamente a incidência de reestenose; isto é conseguido através do maior diâmetro luminal inicial obtido após do implante das próteses (cabe lembrar aqui a expressão "bigger is better")^(116,117) a fim de compensar a perda luminal tardia^(58,116).

Os mecanismos responsáveis por essa diminuição são:

- 1) Prevenção da retração elástica e

2) Abolição do remodelamento geométrico negativo.

Ambos secundários ao suporte endoluminal *mecânico* oferecido pelas próteses devidos a sua grande força radial.

A reestenose observada na ACTP convencional e técnicas correlatas (aterectomias direcionada, rotacional e laser) é bastante diferente à observada nos *Stents*. Mintz et al.^(24,25) sugerem que a reestenose na primeira situação é predominantemente influenciada pelo remodelamento patológico da artéria, caracterizado pelo encolhimento do segmento dilatado, na área circunscrita pela lâmina elástica externa e, em menor grau, pela proliferação de neointima (responsável pela perda de apenas 30% do diâmetro luminal).

Já na reestenose observada intra-*Stent* o suporte endoluminal gerado pela sua força radial, não só impede a retração elástica quanto elimina também o remodelamento geométrico negativo. Qual(s) então o(s) mecanismo(s) envolvido(s) na sua gênese?. Estudos seriados com ultra-som intravascular (IVUS) sugerem que o mecanismo principal é a hiperproliferação neointimal, que invade a luz do vaso através das fendas ou aberturas das próteses ou em seus pontos de apoio^(5,121). Vários trabalhos publicados relatam uma incidência maior de reestenose acontecendo na articulação que une os dois hemi-*Stents* que conformam o *Stent* de Palmaz-Schatz.

Ikari et al.⁽¹²¹⁾, a partir da análise de 5 segmentos em cada um dos 67 *Stents* de Palmaz-Schatz implantados no seu estudo, encontraram uma incidência global de reestenose de 18% seis meses depois, sendo que a reestenose envolvendo exclusivamente a articulação aconteceu em 75% das lesões, e que a reestenose envolvendo a dita articulação ou as bordas aconteceu em 83% das lesões, os corpos foram relativamente preservados.

Mais recentemente, Mehran et al. ⁽²³⁷⁾ publicaram uma classificação angiográfica dos padrões de reestenose intra-*stent*, com a intenção de fornecer importantes informações tanto de prognóstico quanto para a orientação terapêutica na subsequente revascularização do vaso alvo e, sugerem também, que poderia ser utilizada para fins de pesquisa. Nesta classificação, a reestenose é dividida em 04 padrões:

- I. Focal: se < 10 mm de comprimento (existindo 04 tipos: IA, IB, IC e ID, dependo da localização da(s) obstrução(es) dentro da endoprótese.
- II. Difusa intra-*stent*: se > 10 mm de comprimento, porém não ultrapassando as bordas da prótese.
- III. Difusa proliferativa: se > 10 mm de comprimento e ultrapassando as bordas da prótese.
- IV. Oclusão total.

Neste trabalho os padrões angiográficos I e II foram tratados com ACTP convencional ou implante de outros *Stents* e os padrões III e IV tratados com técnicas átero-ablativas. A análise multivariada mostrou que diabete melito, reestenose prévia intra-*stent* e o padrão de reestenose observado são preditores independentes de nova RVA.

Para finalizar, Escaned et al.⁽²⁴⁶⁾, na Espanha, desenvolveram um índice para avaliar a relação ganho-perda no diâmetro luminal mínimo em 04 tipos diferentes de *Stents* (multicelular, tubular, *coil* e malha). Com esse índice eles demonstraram que o *design* do *Stent* influencia a perda tardia no diâmetro luminal; por exemplo, os *Stents* tipo *coil* (neste caso o Gianturco-Roubin® I e II) apresentaram um índice de reestenose de 46%, de igual maneira o Wallstent® (malha auto-expansível) também apresentou um alto índice de reestenose (49%). O melhor desempenho foi observado nos modelos tubulares (Palmaz-Schatz®) e multicelulares (Multilink® e NIR®), com índices de reestenose em torno de 20% e 10% respectivamente.

1.8 Uso de Endopróteses Coronarianas Modificadas:

Os *Stents* foram desenvolvidos inicialmente como dispositivos intraluminais cuja função era assegurar a patência do vaso após uma ACTP malsucedida; posteriormente e devido aos efeitos benéficos agudos, foram indicados para o tratamento e prevenção da reestenose pós-ACTP. A partir do grande sucesso alcançado nestas circunstâncias, o espectro de indicações de implante das endopróteses ampliou-se grandemente. As vantagens do método, no entanto, têm sido escurecidas por alguns problemas de tipo conceptual e, por outros problemas

evidenciados tanto experimentalmente quanto na prática clínica (trombose subaguda e reestenose entre outros).

Como bem assinalado por Slepian⁽³¹⁾, os *Stents* atuais possuem algumas limitações de tipo *conceptual*: por exemplo, as próteses são implantes permanentes, isto é, são irrecuperáveis (qualquer tentativa de remoção acarretará grave trauma à parede vascular com ruptura da neointima de revestimento) e, além do mais, direcionados ao tratamento de um processo patológico sabidamente limitado de maneira temporal (a reestenose, a qual dificilmente estende-se além dos primeiros 6 meses)^(31,164). Acrescentando ainda, que tais dispositivos possuem um mecanismo de ação o qual é primariamente *mecânico* para tratar um processo cujos mecanismos são essencialmente *biológicos e celulares*.

O impacto positivo dos *Stents* em termos de sobrevida livre de eventos cardíacos relatados nos estudos BENESTENT⁽¹⁾ e STRESS⁽²⁾, têm se visto escurecido pelas complicações hemorrágicas (locais ou sistêmicas) e vasculares (principalmente no local de acesso) associadas com a anticoagulação agressiva, visando evitar o fenômeno da trombose subaguda. Tal conduta agressiva viu-se refletida em um aumento significativo na permanência intra-hospitalar, encarecendo ainda mais os custos da nova terapia⁽¹⁾.

Em uma tentativa de minimizar esses problemas, mudanças radicais têm sido propostas para reverter essa situação desfavorável dos modelos atuais de *Stents*. Tais mudanças incluem a utilização de novas ligas metálicas, por exemplo o nitinol (liga de titânio e níquel)⁽⁶⁶⁾; a utilização de próteses biodegradáveis ou a base de polímeros (bioabsorvíveis e não-bioabsorvíveis)^(58,122-124,126,147,149,152-154) e finalmente a utilização de próteses recobertas com substâncias biologicamente ativas (como a heparina^(4,120,185); forskolin⁽¹⁴⁷⁾; células endoteliais^(148,154) ou drogas antineoplásicas⁽¹⁷⁷⁾ ou materiais radioativos^(75,77,150) e outros materiais previamente assinalados.

Apenas dois anos após da publicação original de Sigwart et al.⁽⁸⁾ da sua experiência com o uso das endopróteses intravasculares, os fenômenos de trombose e da reestenose já eram consideradas limitações importantes do uso de *Stents*. Em 1989 Dichek et al.⁽¹⁴⁸⁾ a partir de observações experimentais concluíram que os *Stents*

intravasculares poderiam ser *recobertos* com uma camada de células endoteliais geneticamente modificadas, as quais poderiam ser especialmente marcadas ou modificadas para liberar altas concentrações de proteínas terapêuticas, visando combater os fenômenos de trombose local e da reestenose.

Uma abordagem potencialmente atraente é a idéia de aplicar fármacos antiproliferativos diretamente no local da placa simultaneamente com a realização da angioplastia^(125,130,160,162,164,166,157,172,178). Nunes et al.⁽¹²⁵⁾ e Azrin et al.⁽¹³⁰⁾ conduziram dois estudos, de características semelhantes, em artérias de suínos. Utilizando cateteres-balão de angioplastia recobertos com hidrogel como agente transportador e fornecedor de heparina para o tratamento de lesões criadas em condições experimentais. Ambos autores concluíram que a liberação local de heparina pode inibir a formação de trombos, em quantidades infinitamente menores às utilizadas de forma sistêmica, de igual forma, a heparina liberada localmente não foi associada com prolongamento nos testes de coagulação⁽¹²⁵⁾ e o efeito persistiu pelo menos 48 horas⁽¹³⁰⁾.

Gimple et al.⁽¹⁷²⁾ em um modelo experimental de lesões em artérias femorais de coelhos, também confirmaram a facilidade com a qual a heparina pode ser aplicada diretamente na parede arterial (intramural) através de um cateter balão do tipo poroso.

Lambert et al.⁽¹⁴⁷⁾, nos EUA, continuando com essa linha de pensamento fizeram um estudo experimental em carótidas de coelhos, cuja hipótese de trabalho era que a biocompatibilidade dos *Stents* metálicos poderia ser melhorada se as próteses fossem *recobertas* com uma membrana polimérica capaz de *liberar* substâncias com capacidade de alterar o microambiente arterial. Para testar essa hipótese foram implantados 20 *Stents* recobertos, em 10 deles impregnados com uma droga biologicamente ativa (como droga vasoativa foi utilizado o forskolin, o qual possui propriedades vasodilatadoras e antiplaquetárias).

As conclusões do estudo foram que os *Stents* recobertos e associados a uma droga biologicamente ativa, foram capazes de liberar essas substâncias em altas concentrações em relação às concentrações dos outros tecidos e que, no caso de

uso de drogas vasoativas (p.e. o forskolin), estas poderiam exercer adequadamente, em forma local, suas funções biológicas.

De Scheerder et al.⁽¹⁴⁹⁾, na Bélgica, realizaram uma experiência similar e as conclusões do estudo foram também semelhantes: a biocompatibilidade dos *Stents* pode ser melhorada se recobrir as próteses com uma camada a base de polímeros e ainda, com o grande potencial de poder carregar e liberar drogas vasoativas *in situ*. De Jaegere et al.⁽¹⁵⁴⁾, na Holanda, também assinalam o grande potencial das endopróteses para o carregamento e liberação de drogas antiproliferativas ou eventualmente a manipulação genética.

Dessas mudanças no desenho dos *Stents* atuais merece particular atenção o uso de heparina para recobrir as endopróteses. Brevemente, a heparina é um mucopolissacarídeo solúvel em água com propriedades anticoagulantes, foi descoberta por Howell em 1922 e seu nome origina-se no fato de ela ter sido encontrada abundantemente no fígado.

O peso molecular da heparina não-fracionada é de aproximadamente 5.000 a 30.000 daltons (média 12.000 daltons). Outras formas de heparina, as assim chamadas heparinas de baixo peso molecular (< 7.000 daltons, Logiparina, Fraxiparina, Enoxaparina) são obtidas a partir da heparina *standard* através de diferentes processos químicos. Elas diferem da heparina não-fracionada por suas propriedades farmaco-cinéticas e pelo seus mecanismos de ação, por exemplo: a sua vida média é maior, a dose-resposta é mais previsível permitindo sua administração sem precisar de monitorização laboratorial, elas produzem menos sangramento com efeito antitrombótico semelhante e apresentam menos união com as proteínas plasmáticas diminuindo o fenômeno de resistência à heparina^(136,137,140,143,145,181).

A heparina por si mesma não possui propriedades anticoagulantes, o seu mecanismo de ação anticoagulante e antitrombótico deve-se a seus efeitos anti-Xa e anti-IIa mediados através da ativação da antitrombina III e do co-fator II da heparina, ambos inibidores plasmáticos circulantes naturais^(140,144,170). A antitrombina III é um poderoso e rápido inibidor da trombina (fator IIa) na presença

de heparina, por outro lado o co-fator II só atua quando os níveis da trombina começam a declinar acentuadamente.

Lembremos aqui que a geração de trombina (fator II ativado) é o ponto onde culmina o processo da coagulação sangüínea, sendo responsável pela sua ativação por *feedback* positivo. Outras ações da trombina incluem a rápida ativação de plaquetas (com liberação do fator V plaquetário) e de células endoteliais (as quais liberam entre outros NO, PGI₂, t-PA, fator de von Willebrand e ADP)⁽¹⁴⁴⁾, também ativa três dos quatro co-fatores plasmáticos (fatores V, VIII e trombomodulina) e, indiretamente via trombomodulina, é também responsável pela sua própria desativação.

Vários autores^(133,136,140) sugerem que outro possível mecanismo de ação da heparina seria a liberação dentro da circulação de um fator endógeno chamado de "inibidor da via do fator tisular" (ou *tissue factor pathway inhibitor* -TFPI) o qual além de contribuir com as propriedades antitrombóticas da heparina, possuiria também propriedades antitrombóticas intrínsecas.

A união covalente e contínua da heparina com superfícies sólidas agora é tecnicamente possível, permitindo-lhe interagir livremente com componentes plasmáticos e enzimáticos. A biocompatibilidade destas superfícies com o sangue circulante é conseguida pelo menos através de quatro mecanismos^(4,183):

1. Inibição da ativação da coagulação (trombo-resistência);
2. Potenciação da inibição das enzimas ativadas da coagulação;
3. Prevenção da agregação plaquetária na superfície e
4. A presença de uma camada de hidrogel cria uma interface mais natural, possibilitando a diminuição do atrito do sangue com a superfície metálica do *Stent* (fenômeno conhecido como "passivação" da superfície).

A aplicação prática destas considerações teóricas têm sido demonstradas através de modelos experimentais em animais, por exemplo Buchwald et al.⁽¹⁴⁶⁾ em um estudo realizado em miniporcos, com o implante de *Stents* associado ao uso sistêmico (subcutâneo) de heparina de baixo-peso molecular demonstraram que, a associação

com esse tipo de heparina diminuía significativamente a resposta hiperproliferativa da neointima no local de implante das endopróteses.

O estudo-piloto Benestent-II⁽⁴⁾ utilizando *Stents* de Palmaz-Schatz® recobertos de heparina, teve como objetivo primário determinar a incidência de trombose aguda e subaguda das endopróteses, bem como a incidência, localização e severidade das complicações hemorrágicas no primeiro mês após do implante (lembramos aqui que neste estudo a intenção era de retardar ou eliminar o uso de anticoagulantes e substituí-los pelo emprego de drogas antiplaquetárias).

Os objetivos secundários foram determinar a eficácia dos *Stents* modificados em aumentar a taxa de sobrevida livre de sintomas e de eventos cardíacos adversos maiores ao final de 6 meses e, obviamente, determinar a incidência de reestenose. Esta experiência piloto foi dividida em 4 fases, sendo que nas primeiras 3 fases foi utilizada a anticoagulação sistêmica com heparina iniciada 6 (fase I), 12 (fase II) e 36 (fase III) horas após retirada a bainha arterial. Na fase IV não foi utilizada terapia anticoagulante nenhuma, somente AAS e ticlopidina.

Os resultados obtidos no estudo-piloto foram os seguintes: as complicações hemorrágicas caíram de 7,9% na fase I para 5,9%, 4% e 0% respectivamente nas outras fases; a estadia hospitalar foi de 7,4; 6,1; 7,2 e 3,1 dias respectivamente para cada fase. A reestenose combinada foi de apenas 13% (15% na fase I, 20% na fase II, 11% na fase III e 6% na fase IV). Aos cabo de 6 meses 84%, 75%, 94% e 92% dos pacientes nas 4 fases se encontravam livres de eventos cardíacos.

Já o próprio Benestent-II⁽¹⁸⁵⁾, no qual foram randomizados 827 pacientes para serem tratados com o implante de *Stent* heparinizado (n=414) ou com angioplastia convencional (n=413), teve como objetivo principal avaliar a sobrevida livre de eventos após de 6 meses da randomização, incluindo morte, infarto do miocárdio e a necessidade de CRM ou de reintervenção por cateter no vaso alvo. Teve também, como objetivos secundários, avaliar a incidência de reestenose e o custo-benefício de ambos os tratamentos em 12 meses.

Seis meses depois o desfecho primário combinado (morte, infarto do miocárdio, CRM ou reintervenção por catéter no vaso alvo) tinha ocorrido em 12,8% dos casos de *Stents* contra 19,3% no grupo angioplastia ($p < 0,013$). A incidência de reestenose, no subgrupo randomizado para reestudo angiográfico, foi de 16% vs. 31% respectivamente para ambos os grupos ($p < 0,0008$). A taxa de sobrevida livre de eventos em 12 meses foi significativamente mais alta no grupo *Stent* ($p < 0,004$), porém com um custo adicional de aproximadamente US\$ 1.000,00 por paciente. A conclusão final deste estudo é que a estratégia de empregar *Stents* recobertos com heparina é mais efetiva do que a angioplastia convencional, porém com um custo adicional significativamente maior.

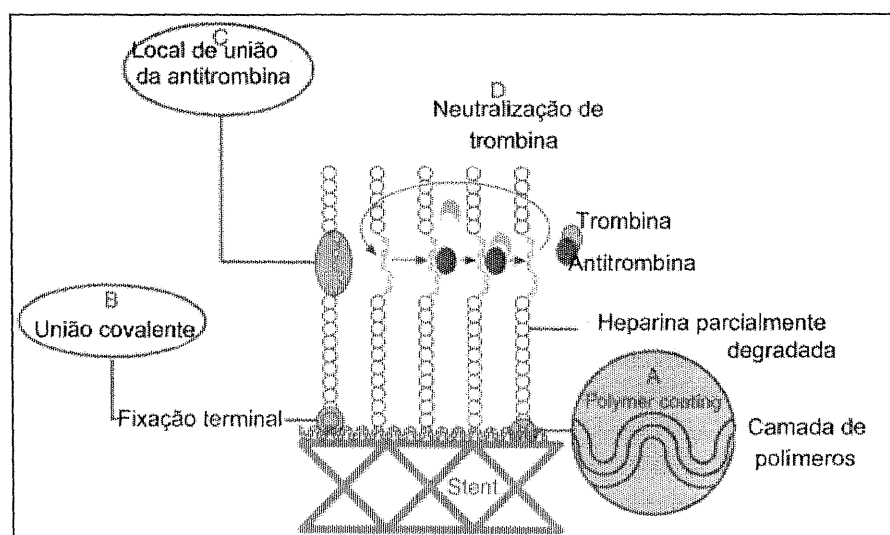


Figura 1. Características do Stent heparinizado. A. O Stent é recoberto com uma camada de polímeros. B. União covalente da heparina com a camada de polímeros. C. Local de união da heparina com a antitrombina. D. Ciclo de neutralização contínua da trombina. (Modificado de Serruys PW, Emanuelsson H, van der Giesen W, et al. Heparin-coated Palmaz-Schatz stents in human coronary arteries. Early outcome of the Benestent-II Pilot Study. *Circulation* 1996;93:412-22)(4)

Para finalizar com esta seção, gostaríamos de explicar como o *Stent* é recoberto com heparina. O processo de recobrir os *Stents*, é uma técnica complicada e altamente sofisticada. Quando a molécula de heparina é modificada durante este processo é essencial que a seqüência de eventos responsável pelas suas propriedades anticoagulantes permaneça inalterada. A maneira mais simples de ligar a heparina a uma superfície é a de adsorvê-la dentro da superfície do material em questão,

para realizar isso, e no caso específico dos *Stents*, se faz necessário o uso de polímeros para embeber a heparina, de outra forma, a heparina que possui grande número de partículas com cargas negativas se ligaria, já seja iônica ou eletrostaticamente, às superfícies com carga positiva dos *Stents*.

A melhor técnica para recobrir os *Stents* consiste primeiro na aplicação de uma camada de polímeros (polietileno de amina e sulfato de dextran, versão modificada da Superfície Bioativa Carmeda, Carmeda AB®) na superfície destes e depois, a aplicação da heparina, baseada no princípio de uma liga covalente, permanente, perpendicularmente orientada, com fixação terminal das moléculas de heparina nessa superfície polimérica (figura 1) a qual além de estabilizar eletricamente às moléculas, favorece também a liberação controlada desta⁽⁴⁾ tornando a superfície do *Stent* altamente biocompatível. A atividade biológica da heparina assim ligada persiste por mais de quatro meses⁽²³⁸⁾.

1.9 Angioplastia em pacientes de “Alto Risco”:

Quando a angioplastia coronariana passou a ser utilizada de forma sistemática era uma técnica restrita primariamente a pacientes com doença uniarterial, com função ventricular esquerda preservada e estenoses discretas, proximais, não-calcificadas e concêntricas (as assim chamadas “lesões ideais”).

Com a evolução da cardiologia intervencionista, certos subgrupos de pacientes foram identificados como de “alto risco”. O que é considerado como sendo paciente de alto risco? Embora esse termo tenha sido definido de várias maneiras, para o propósito do nosso estudo, entenderemos “alto risco” como a probabilidade aumentada de uma complicação isquêmica fatal ou grave (infarto agudo do miocárdio ou necessidade de cirurgia de revascularização de emergência) durante ou imediatamente após a realização do procedimento⁽²³⁾. Clinicamente isto se traduz como um baixo índice de sucesso imediato (inferior a 60% em alguns casos) ou alto índice de complicações isquêmicas (probabilidade de oclusão aguda $\geq 8\%$) ao serem submetidos à angioplastia coronariana ^(23,29,184).

Dentro deste grupo de pacientes são considerados como de alto risco, aqueles com idade igual ou superior a 70 anos^(23,192,201,203,204,213,216); do sexo feminino^(23,189,203,206,207,209,212); de raça negra ou latinos^(200,209); aqueles submetidos a dilatação de múltiplos vasos ou de múltiplas lesões^(188,190,194,200,204,208,209,216); os portadores de diabetes melito^(23,205,206,209,214,217); história de insuficiência cardíaca congestiva, fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 40% ou em choque cardiogênico^(186-194,197,200,201,208,216); mais de 50% do miocárdio viável em risco^(186,187,191,193,194) e aqueles com angina instável ou IAM recente^(23,184,188,190,196,198,200-203).

Ainda dentro deste grupo especial, estão incluídos aqueles pacientes com as seguintes características angiográficas: lesões localizadas no tronco da coronária esquerda ou equivalentes angiográficos^(23,184,200,211,215); lesões acima de 90%, lesões com angulação $\geq 45^\circ$ ^(23,184,199), tortuosidade proximal excessiva do vaso a ser tratado^(23,29,184), presença de trombos intraluminais^(23,29,184,195,199) e as lesões classificadas como tipo B₂ ou C da Força Tarefa do American College of Cardiology/American Heart Association^(23,29,184,196,199,200,210).

A morbi-mortalidade cardíaca associada à angioplastia coronariana envolve dois mecanismos fundamentais: 1) Dissecção da artéria com ruptura da íntima, a qual se prolapsa diretamente dentro da luz do vaso, criando uma obstrução mais severa que compromete o fluxo distal, ou então, extensão da dissecção ao longo do vaso, ocluindo importantes ramos (situação análoga à dissecção da aorta); e 2) Liberação de substâncias trombogênicas pela placa de ateroma ou pelo depósito e ativação plaquetária com a subsequente formação de trombos, que na maioria dos casos são fluxo-limitantes.

Como previamente manifestado os resultados das intervenções percutâneas neste grupo de pacientes de alto risco geralmente são menos satisfatórios, com uma alta incidência de complicações isquêmicas agudas e um alto índice de reestenose. Qual seria então a vantagem, pelo menos teórica, de tratar estes pacientes de alto risco com uma endoprótese modificada (neste caso recoberta de heparina)? Para tentar responder essa pergunta revisaremos brevemente os fundamentos teóricos para o emprego de tais próteses modificadas.

O contato do sangue com superfícies estranhas (ou exógenas) resulta em uma cascata de eventos que inclui o depósito competitivo de proteínas e outros componentes sangüíneos, bem como a ativação da coagulação e do sistema do complemento; todos esses eventos podem levar à formação de trombos na superfície dos *Stents*⁽⁴⁾. Para minimizar a trombogenicidade dos *Stents*, isto é, melhorar a sua biocompatibilidade, estes são polidos microscopicamente até deixá-los o mais liso possível. Contudo, a trombose da prótese continua sendo um problema em potencial, particularmente quando se trata de vasos de pequeno calibre ou em situações como o infarto agudo do miocárdio ou nas oclusões totais⁽⁴⁾. Outro fato amplamente demonstrado é que a superfície metálica dos *Stents* estimula a hiperplasia da íntima, favorecendo assim o processo da reestenose.

Os efeitos antitrombóticos da heparina, têm sido demonstrados amplamente tanto em modelos experimentais quanto em humanos: Chronos et al.⁽²¹⁸⁾ demonstraram que o implante do *Stent* de Palmaz-Schatz recoberto de heparina em fistulas A-V em babuínos apresentava uma alta resistência à trombose. Similarmente, Hardhammar et al.⁽²¹⁹⁾, relatam também uma redução (supressão) nos eventos trombóticos quando implantado o *Stent* de Palmaz-Schatz recoberto de heparina em coronárias normais de suínos.

Para finalizar, sabe-se também que a heparina, além das suas bem conhecidas propriedades antitrombóticas^(4,133-141,170-172,185,219), inibe a proliferação de células musculares lisas em culturas de tecidos e que limita a hiperplasia neointimal em modelos experimentais de lesão vascular^(120,146,158,169,170-172,248). Outras ações descritas seriam a inibição da formação de trombos quando liberada ou usada localmente^(4,125,127,185) e o aceleração no desenvolvimento de circulação colateral coronariana em resposta a um estímulo isquêmico⁽¹⁵¹⁾.

1.10 Justificativa do estudo:

Considerando as características particulares deste grupo especial de pacientes e o mau resultado obtido com as técnicas convencionais de angioplastia; considerando também que os *Stents* convencionais já demonstraram limitações significativas (em

términos de reestenose) em outros grupos de pacientes considerados mais “ideais”; considerando os efeitos benéficos da heparina, principalmente no que diz a respeito de suas propriedades antitrombóticas e antiproliferativas e, não existindo na literatura médica estudos randomizados que incluam pacientes de alto risco; a nossa proposta de abordagem seria que, o uso de endopróteses recobertas de heparina é uma alternativa, pelo menos hipotética, para diminuir a incidência de reestenose e talvez para reduzir significativamente os eventos cardíacos adversos maiores neste grupo particular de alto risco.

HIPÓTESE

Hipótese de Trabalho:

A hipótese de trabalho é que com o uso de endopróteses intravasculares (*Stents*) recobertos de heparina em um grupo selecionado de pacientes de alto risco, conseguiremos diminuir não só a incidência de reestenose, como também a incidência de eventos cardíacos adversos maiores, a necessidade de revascularizações repetidas do vaso alvo e os eventos vasculares ou hemorrágicos, observados nas intervenções com angioplastia coronariana transluminal percutânea (ACTP) convencional.

OBJETIVOS

3.1 Objetivos primários:

1. Comparar a incidência de reestenose angiográfica a médio prazo (6 meses pós-intervenção) entre o implante de *Stents* recobertos de heparina e a angioplastia coronariana convencional em um grupo selecionado de pacientes de alto risco.
2. Comparar a incidência de eventos cardíacos adversos maiores (ECAM) em seis meses após a randomização, assim definidos: morte, infarto agudo do miocárdio e o índice de revascularização do vaso alvo (RVA), cirúrgica ou percutânea.

3.2 Objetivos secundários:

1. Comparar a incidência de eventos cardíacos adversos maiores (ECAM) durante a hospitalização inicial, assim definidos: morte, infarto agudo do miocárdio e o índice de revascularização do vaso alvo, cirúrgica ou percutânea.
2. Comparar entre os grupos, o índice de eventos vasculares ou hemorrágicos, locais ou sistêmicos, durante a hospitalização inicial.

MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Delineamento:

O delineamento é de estudo clínico randomizado, comparando os resultados do implante de *Stents* recobertos de heparina com os da ACTP convencional em pacientes de alto risco.

4.2 Seleção de Pacientes^(1,2,3):

Este Protocolo de Pesquisa foi aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Resolução 97148) e com assinatura de documento de consentimento informado. De 1053 procedimentos intervencionistas realizados entre janeiro de 1997 e dezembro de 1998, 68 pacientes portadores de cardiopatia isquêmica grave (com estenose $\geq 70\%$ em coronária $\geq 3\text{mm}$ de diâmetro, demonstrada pela cinecoronariografia) e sintomática (isquemia miocárdica documentada pela angina ou equivalentes anginosos ou por testes não-invasivos), sem contra-indicação para terapia antitrombótica e antiplaquetária, foram randomizados para serem tratados com o implante de *Stents* recobertos de heparina (n=35) ou com ACTP convencional (n=33).

Para serem incluídos no estudo, os pacientes deveriam apresentar também, uma ou mais das seguintes características clínicas ou angiográficas: pacientes idosos (> 70 anos), portadores de diabete melito, angina instável (ou IAM em curso ou até 30 dias); classe funcional III ou IV (da CCS), insuficiência cardíaca congestiva, disfunção sistólica do VE (FE < 40%), choque cardiogênico ou lesões tipo B₂ ou C do ACC/AHA.

4.3 Critérios de Exclusão:

1. Estar participando de outro estudo que envolva o uso de drogas ou o uso de outras técnicas intervencionistas;
2. Lesão alvo previamente tratada com implante de *Stent*;

3. Contra-indicações absolutas para terapia antitrombótica (heparina) ou para o uso de drogas antiplaquetárias (aspirina ou ticlopidina), tais como:
 - Sangramento recente importante;
 - Hemorragia cerebral;
 - Doença renal ou hepática grave;
 - Plaquetopenia (contagem $< 100 \times 10^3/\mu\text{l}$);
 - Hipertensão arterial sistêmica severa (TA ≥ 180 -209/100-119 mm Hg);
 - Retinopatia diabética ou hipertensiva.
4. Contra-indicações anatômicas:
 - Lesões não-protégidas de óstio ou do tronco da coronária esquerda;
 - Lesões em enxertos de safena muito degenerados;
 - Lesões em bifurcação com ramo envolvido $> 2,5$ mm de diâmetro;
 - Lesões extensamente calcificadas;
 - Lesões em angulo acentuado ou em segmentos distais da coronária;
 - Lesões cuja extensão necessite mais do que um *Stent*;
 - Vasos $< 2,5$ mm de diâmetro;
 - Tortuosidade importante proximal à lesão;
5. Recusa do paciente de participar ou de continuar participando em qualquer fase do estudo.

4.4 Protocolo de Implante do *Stent* e da ACTP:

Todos os pacientes do protocolo estavam em uso de AAS (200 mg por dia) e pelo menos um antagonista dos canais de cálcio, preferentemente diltiazem, na dosagem de 180 mg por dia (desde que não existisse contra-indicação para seu emprego). Porém a ticlopidina (250 mg duas vezes por dia) foi utilizada no grupo randomizado para o implante de *Stent*.

Protocolo de Implante de *Stent*:

Neste estudo foram utilizados os dois únicos tipos de *Stents* heparinizados disponíveis no Brasil na época de início da pesquisa* (figuras 2 e 3):

- 1) O *Stent Iris II*® heparinizado (*Stent* tubular de aço inox 316L) da Uni-Cath Inc., Saddle Brook, NJ, USA. O *Stent Iris II* é cortado a laser a partir de um tubo de aço inox, de 17 ou 27 mm de comprimento e é feito sem qualquer tipo de sobreposto ou de solda. Seu desenho alterna juntas em "C" e braços diagonais e apresenta uma superfície extremamente lisa e regular. É moderadamente radio-opáco, de boa flexibilidade e de grande força radial⁽¹⁸²⁾(figura 2).

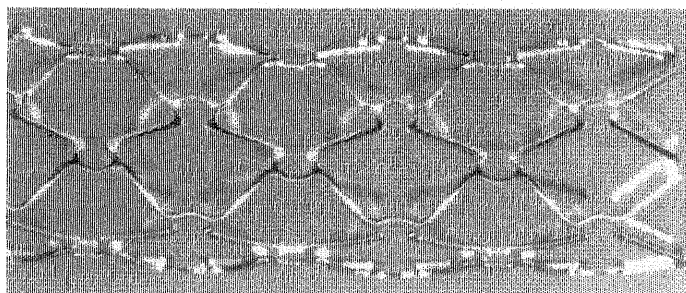


Figura 2. O Iris II expandido. Observa-se as juntas em "C" e os braços diagonais.

- 2) O *Stent Wiktor*® GX Hepamed (*Stent* tipo "coil" de tântalo) da Medtronic Interventional Vascular, Kerkrade, The Netherlands. O *Stent Wiktor*® GX Hepamed é uma "mola" de 16 mm comprimento, montado sobre um balão de rápida-troca, feito a partir de um monofilamento de tântalo, em formato semi-helicoidal, de excelente radio-opacidade, muito flexível e de grande força radial⁽¹⁸³⁾ (figura 3).

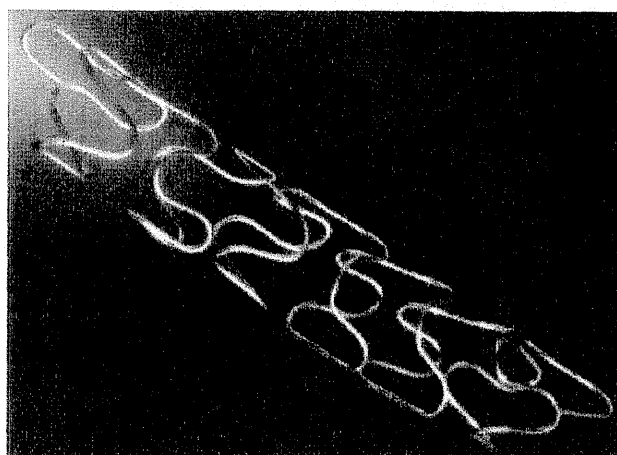


Figura 3. O Stent Wiktor® GX Hepamed expandido. Observa-se seu formato semi-helicoidal.

*Obs: O *Stent* Palmaz-Schatz® heparinizado, a nossa primeira escolha de endoprótese, não se encontrava disponível comercialmente no país.

Uma vez realizada a coronariografia diagnóstica foram administradas 10.000 UI de heparina EV em forma de bolus e doses adicionais de 5.000 UI, em forma de bolus, a cada hora de procedimento. Uma vez ultrapassada a lesão com fio-guia (geralmente do tipo "floppy", extra-suporte de 190 a 300 cm de comprimento) esta foi pré-dilatada com balão convencional de angioplastia. Posteriormente foi implantada a prótese (cujo tamanho foi calculado em até 0,5 mm maior do que o diâmetro de referência do lúmen do vaso). Após a liberação do *Stent*, e quando necessário, este foi hiperexpandido com cateter balão de alta pressão.

Quatro horas após o procedimento, a bainha femoral era retirada. Foi reiniciada a anticoagulação sistêmica com heparina, administrada na dose de 1.250 U/h por 12 horas com diminuição progressiva (a razão de 250 U/h) no decorrer das próximas 6 horas (aproximadamente 18 horas no total). Na alta hospitalar os pacientes continuaram tomando AAS, ticlopidina, antagonista do cálcio e quaisquer outras medicações pertinentes.

Protocolo da ACTP:

Uma vez realizada a coronariografia diagnóstica foram administradas 10.000 UI de heparina EV em forma de bolus e doses adicionais de 5.000 UI, em forma de bolus, a cada hora de procedimento. A ACTP foi realizada conforme às rotinas previamente definidas na literatura^(29,56). Quatro horas após, a bainha femoral era retirada, reiniciando a anticoagulação sistêmica com heparina, administrada na dose de 1.250 U/h por 12 horas com diminuição progressiva (a razão de 250 U/h) no decorrer das próximas 6 horas (aproximadamente 18 horas no total). Na alta hospitalar os pacientes continuaram tomando AAS, antagonista do cálcio e quaisquer outras medicações pertinentes.

Uso de ultra-som intravascular:

Quando houve disponibilidade e, independente da técnica realizada (ACTP ou *Stent*), alguns pacientes foram no final do procedimento, avaliados através de ultra-som intravascular (IVUS). Para este fim foi utilizado o aparelho da Endosonics Corporation (Oracle In-Vision Imaging System, versão 2.0), com cateter de 20 MHz, tecnologia *solid state*, de diâmetro 3,5 Fr que contém 64 elementos piezoelétricos dispostos radialmente na ponta do cateter, cuja parte rígida proximal contém o transdutor e vários circuitos integrados ultraminiaturizados.

As imagens sintetizadas eram mostradas em um monitor de vídeo colorido Super VGA (sistema "on line"), com uma matriz de 800 x 600 pixels e foram gravadas em fita comum de vídeo cassete (tipo VHS) para posterior reprodução e análises (sistema "off line") ou então impressas em papel térmico^(12, 29,32).

4.5 Seguimento Clínico:

Todos os pacientes foram avaliados clinicamente no 1º, 3º e 6º mês pós-procedimento, quando foi realizada: anamnese, exame físico e ECG em repouso. O teste de esforço, a cintilografia miocárdica ou ambos foram realizados pelo menos uma vez nesse período de seguimento (dependendo dos achados clínicos e da disponibilidade do teste). No 6º mês ou antes se houvesse sinais devidamente documentados de isquemia miocárdica (decorrentes ou não de reestenose) os pacientes foram submetidos a nova cinecoronariografia e, quando disponível, a ultra-som intravascular (IVUS), para a avaliação de um dos nossos objetivos primários: comparar a incidência de reestenose angiográfica a médio prazo (6 meses) entre a ACTP convencional e o implante de *Stents* recobertos de heparina.

Neste seguimento clínico, embora não sendo um objetivo específico do estudo (e por tanto não quantificado) foi aconselhado e insistido na necessidade do controle dos fatores de risco para a doença coronariana, isto é, o controle dos fatores modificáveis: fumo, consumo de álcool, o controle dietético para os diabéticos,

obesos, dislipidêmicos ou hipertensos; bem como a prática de exercícios regulares (pelo menos caminhada três vezes por semana).

4.6 Angiografia quantitativa:

Na cinecoronariografia de controle foram utilizadas pelo menos duas projeções ortogonais (as mesmas que foram utilizadas durante a intervenção⁽³⁵⁾). Prévio à realização da angiografia contrastada foi injetado diretamente na coronária alvo da intervenção, 10 mg de mononitrato de isossorbida (Monocordil ®) com o objetivo de afastar a possibilidade de vasospasmo coronário. A análise quantitativa dos filmes foi executada através de cáliper eletrônico do tipo Digimatic 500® (Mitotuyo, Japão) e, sempre no final da diástole.

As variáveis angiográficas analisadas foram:

1. Diâmetro de referência do vaso (DR) proximal à lesão;
2. Diâmetro luminal mínimo da lesão (DLM), na projeção que mostre o maior estreitamento;
3. Extensão da lesão.
4. Ganho luminal imediato e ao final dos seis meses.

Os valores foram expressos em "mm". A severidade da estenose também foi expressa como percentual (%) de redução do DLM quando comparado com o DR ⁽³⁵⁾.

4.7 Definição de Termos^(1,4):

- * Sucesso: lesão residual $\leq 50\%$ e ausência de complicações maiores (infarto agudo do miocárdio, cirurgia de revascularização de urgência ou morte).
- * Insucesso: lesão residual $> 50\%$ ou a presença de complicações maiores (infarto agudo do miocárdio, cirurgia de revascularização de urgência ou morte).
- * Oclusão aguda: fluxo coronariano anterógrado TIMI 0 ou TIMI 1, ocorrendo nas primeiras 48 horas pós-procedimento.

- * Ameaça de oclusão: lesão residual > 50%, dissecção \geq 10 mm ou sinais de isquemia miocárdica (dor anginosa ou alterações eletrocardiográficas ou hemodinâmicas).
- * Trombose subaguda: fluxo coronariano anterógrado TIMI 0 ou TIMI 1 ou a documentação angiográfica de trombo fluxo-limitante (TIMI 1 ou 2) ocorrendo entre o 2º. e 14º. dia pós-procedimento.
- * Reestenose: lesão > 50% na angiografia de controle envolvendo o segmento previamente tratado.
- * Morte: foram incluídas todas as mortes independente da sua causa (cardíaca ou não).
- * IAM: diagnosticado se observadas novas ondas Q no ECG ou aumento da CK (pelo menos o dobro do valor normal) associada a aumento da fração MB ou a presença de dor precordial peri-procedimento.
- * Cirurgia de revascularização miocárdica (CRM):
 - + CRM de urgência: traslado imediato do laboratório de hemodinâmica ao bloco cirúrgico durante a fase inicial de tratamento.
 - + CRM eletiva: se realizada após da alta hospitalar inicial e envolvendo o segmento previamente tratado.
- * Revascularização do vaso alvo: novo procedimento (ACTP ou CRM) dentro dos seis meses seguintes ao procedimento inicial, envolvendo o segmento previamente tratado.
- * Stent de resgate: Implante de endoprótese, no caso de complicação aguda após ACTP falida; ou de outro *Stent*, no caso de complicação na endoprótese inicial, envolvendo o segmento previamente tratado.
- * Eventos vasculares: Presença de hematomas no local da punção ou a formação de pseudoaneurismas (hematomas encapsulados) ou de fistulas arterio-venosas, requerendo transfusão sanguínea ou correção cirúrgica.
- * Hemorragia: quaisquer tipos de sangramentos decorrentes do tratamento antitrombótico ou antiplaquetário, se dividindo em duas formas:
 - + Sangramento maior: se evidente ou produzindo uma queda na hemoglobina em pelo menos 5 g/dl ou precisar de no mínimo duas unidades de sangue total ou de concentrado de hemácias; se for de origem gastrointestinal, retroperitoneal ou em uma articulação grande com prótese; todo acidente

vâsculocerebral (AVC) na vigência de tratamento anticoagulante foi considerado como hemorragia intracraniana até que a tomografia computadorizada demonstrou inequivocamente a sua origem isquêmica.

- + Sangramento menor: se evidente, porém não preenchendo os critérios de sangramento maior.
- * Classe funcional (pela presença de angina): segundo a classificação da Canadian Cardiovascular Society.
- * Obesidade: índice de massa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$

4.8 Análise Estatística:

As variáveis contínuas foram expressas como médias \pm desvio padrão e foram comparadas com o teste "t" não-pareado de Student. As variáveis discretas foram expressas como valor absoluto e porcentagem. Para comparar proporções foi empregado o teste chi-quadrado com a correção de Yates. As diferenças entre os grupos foram consideradas significativas se o valor do p for $< 0,05$.

RESULTADOS

5.1 Características gerais:

De 1053 procedimentos intervencionistas, realizados entre janeiro de 1997 e dezembro de 1998, 68 pacientes portadores de cardiopatia isquêmica grave foram randomizados para serem tratados com implante de *Stents* recobertos de heparina ou com ACTP convencional. Deste total de pacientes 03 no grupo da ACTP e 06 no grupo *Stent* (perfazendo 13,2% do total do grupo) não completaram o seguimento clínico devido a: o não comparecimento às visitas programadas (02 no grupo ACTP e 02 no grupo *Stent*); a recusa a submeter-se a nova cinecoronariografia (01 no grupo ACTP e 02 no grupo *Stent*) e a mudança de domicílio (para outro estado) em 02 pacientes no grupo *Stent* (figura 4). Salientamos que os pacientes que não compareceram para o seguimento clínico programado, foram contatados ao término dos seis meses de serem randomizados, não tendo acontecido nenhum caso de morte adicional entre eles nesse período.

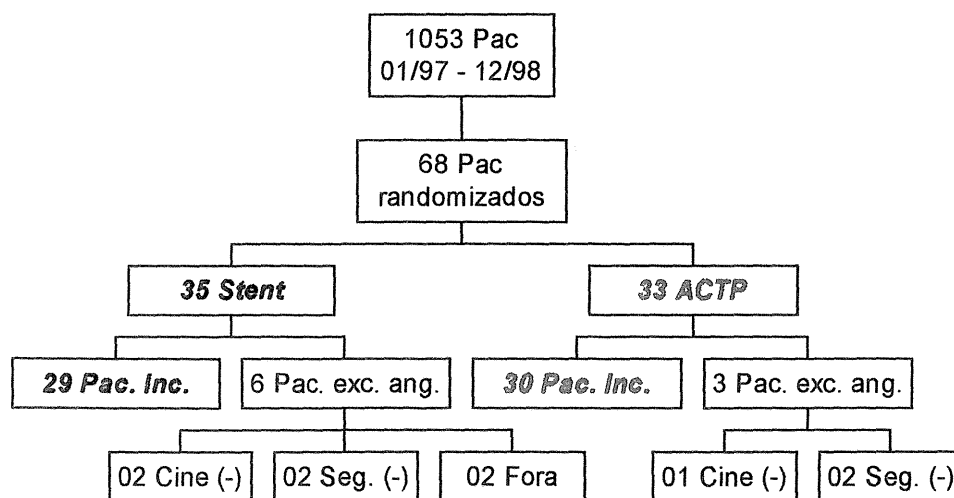


Figura 4. Seleção da amostra

Assim sendo a análise angiográfica final ficou reduzida a 59 pacientes, divididos em dois grupos (29 no grupo *Stent* e 30 no grupo ACTP) (figura 4). As características basais, demográficas, clínicas e angiográficas foram relativamente homogêneas não existindo diferenças significativas entre os grupos (tabelas 1 e 2). No entanto, no grupo ACTP houve uma maior proporção de pacientes diabéticos (36,4% vs. 22,9%), e mais obesos (36,4% vs. 25,7%), embora estas diferenças não foram estatisticamente significativas. No grupo *Stent* houve uma tendência (embora não

significativa) de apresentar um quadro clínico mais limitante, evidenciado pelo maior percentual de pacientes em classe funcional III ou IV (da CCS) 34,3% vs. 24,2% (tabela 1).

Em relação as característica angiográficas não houve diferença na distribuição por vaso alvo, na extensão da lesão nem no tipo de lesão (segundo a Força Tarefa do ACC/AHA)(tabela 2). O DR, o DLM mínimo e o percentual de estenose foram praticamente iguais em ambos os grupos (tabela 4). Chama a atenção que em relação a extensão da doença coronariana aterosclerótica, 54,3% dos pacientes no grupo *Stent* tinham doença uniarterial enquanto que, no grupo ACTP, 60,6% tinha comprometimento de dois ou mais vasos, no entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa (tabela 2). Um achado semelhante foi encontrado na análise do grau de disfunção do ventrículo esquerdo: no grupo *Stent* a disfunção ventricular esquerda moderada a severa estava presente em 25,8% dos casos, contra 45,5% no grupo ACTP; de novo, esta diferença não teve significância estatística (tabela 2).

Tabela 1: Dados demográficos e clínicos dos grupos *Stent* e angioplastia.

Dados demográficos e clínicos	Stent (n=35)		ACTP (n=33)		P
Sexo Masc.	24	68,6%	25	75,8%	0,696
Idade	63,4 ± 14,2	40 - 92	65,8 ± 11,6	37 - 90	0,436
Angina instável/IAM	21	60,0%	22	66,7%	0,748
Procedimento eletivo	31	88,6%	30	90,1%	0,847
HAS	25	71,4%	22	66,7%	0,876
DM	8	22,9%	12	36,4%	0,340
Obesidade	9	25,7%	12	36,4%	0,489
Tabagismo	19	54,3%	20	60,6%	0,780
CF III/IV	12	34,3%	8	24,2%	0,517
ACTP prévia	13	37,1%	10	30,0%	0,734

5.2 Resultados imediatos:

O índice de sucesso do procedimento (conforme definido previamente na seção 4.7 *Definição de termos*) foi de 91,4% para o grupo do *Stent* e de 84,8% para o grupo da ACTP, esta diferença não foi estatisticamente significativa (tabela 2).

Tabela 2: Dados angiográficos dos grupos Stent e angioplastia.

Dados angiográficos	Stent (n=35)		ACTP (n=33)		P
Vaso Alvo:					
Desc anterior esquerda	20	57,1%	21	63,6%	0,497
Coronária direita	11	31,4%	7	21,2%	
Circunflexa	2	5,7%	5	15,2%	
Outros	2	5,7%	0	0,0%	
Extensão da lesão					
Curtas	25	71,4%	26	78,8%	0,674
Longas	10*	28,6%	7	21,2%	
Tipo de lesão (ACC/AHA)					
Tipo A	3	8,6%	4	12,1%	0,605
Tipo B1	14	40,0%	9	27,3%	
Tipo B2	10	28,6%	13	39,4%	
Tipo C	8**	22,9%	7	21,2%	
Extensão da Doença:					
Uniarterial	19	54,3%	13	39,4%	0,324
Biarterial	11	31,4%	11	33,3%	
Triarterial	5	14,3%	9	27,3%	
Disfunção do VE:					
Não	13	37,1%	10	30,3%	0,147
Leve	13	37,1%	8	24,2%	
Moderada	6	17,2%	9	27,3%	
Severa	3	8,6%	6	18,2%	
Sucesso					
Sim	32	91,4%	28	84,8%	0,642
Não	3	8,6%	5	15,2%	

*, **: A diferença entre ambas categorias é explicada pelo uso de Stents de 27 mm em lesões \geq 18 mm.

Os três casos de insucesso no grupo *Stent* foram: 1) oclusão aguda, seguido de choque cardiogênico e óbito (a paciente tinha sido submetida 24 horas antes a uma tentativa sem sucesso de aterectomia rotacional seguida de ACTP convencional, no óstio da artéria coronária direita); 2) embolia com oclusão do leito da coronária nativa distal após do implante da endoprótese em uma ponte de safena, e 3) oclusão de ramo originado no local de implante do *Stent*. Nos três casos houve evidência clínica, eletrocardiográfica ou enzimática de infarto agudo do miocárdio e foram manejados com tratamento clínico.

Os 05 casos de insucesso no grupo ACTP foram: 01 caso de ameaça de oclusão decorrente de dissecação, sendo necessário o emprego bem sucedido de *Stent* de resgate (neste caso não-heparinizado); em 03 casos não foi possível ultrapassar a lesão culpada com o fio guia (01 paciente foi manejado clinicamente e 02

encaminhados para CRM de urgência por piora do quadro clínico e pelo difuso comprometimento da circulação coronariana).

E, houve também, 01 caso de oclusão aguda ainda dentro do laboratório, manejada satisfatoriamente com redilatação prolongada com cateter balão de autoperfusão. Nestes 04 últimos casos houve evidência clínica, eletrocardiográfica ou enzimática de infarto agudo do miocárdio.

Tabela 3: Eventos cardíacos adversos maiores (ECAM) e complicações hemorrágicas e vasculares nas fase hospitalar.

Evento	Stent (n=35)		ACTP (n=33)		P
<i>Mortalidade</i>	1	2,9%	0	0,0%	0,976
<i>IAM</i>	3	8,6%	4	12,1%	0,934
<i>Nova ACTP</i>	0	0,0%	2	6,1%	0,447
<i>CRM Urgência</i>	0	0,0%	2	6,1%	0,447
Total ECAM	3*	8,6%	5*	15,2%	0,575
Evento					
<i>Hemorragia Maior</i>	0	0,0%	0	0,0%	1,000
<i>Hemorragia Menor</i>	7	20,0%	4	12,1%	0,659
<i>Complic. Vasculares</i>	7	20,0%	4	12,1%	0,659

* Dois ou mais eventos aconteceram no mesmo paciente

A incidência de ECAM na fase hospitalar foi: mortalidade de 2,9% (01 caso) vs. 0,0%; IAM fatal e não fatal foi de 8,6% (03 casos) vs. 12,1% (04 casos) e a necessidade de CRM de urgência ou de nova intervenção percutânea foi de 0,0% vs. 12,1% (04 casos) para os grupos *Stent* e *ACTP* respectivamente (tabela 3). A incidência combinada de ECAM nesta fase foi de 8,6% (03 pac.) vs. 15,2% (05 pac.) para os grupos *Stent* e *ACTP* respectivamente, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos (tabela 3).

A incidência de hemorragia maior, na fase hospitalar foi de 0,0% para ambos os grupos. A incidência de hemorragia menor, também no mesmo período, foi de 20,0% (07 casos) e 12,1% (04 casos) para os grupos *Stent* e *ACTP* respectivamente. As complicações vasculares (formação de hematoma) foram de 20,0% para o grupo *Stent* vs. 12,1% para o grupo *ACTP* (tabela 3).

5.3 Resultados angiográficos:

Em relação aos resultados angiográficos imediatos, o diâmetro de referência pós-intervenção foi de $3,23 \pm 0,30$ mm vs. $3,14 \pm 0,38$ mm para os grupos *Stent* e ACTP respectivamente, não havendo diferença estatisticamente significativa entre eles; o diâmetro luminal mínimo pós-procedimento foi de $2,91 \pm 0,49$ mm vs. $2,49 \pm 0,42$ mm para os grupos *Stent* e ACTP respectivamente, existindo diferença estatisticamente significativa ($p=0,0001$) e a diferença no percentual de lesão residual também teve significância estatística, $12,4 \pm 8,2$ % vs. $21,5 \pm 7,8$ % ($p=0,001$) (tabela 4).

Tabela 4: Resultados angiográficos imediatos e do seguimento.

Variáveis angiográficas	Stent (n=29)	ACTP (n=30)	P
Diâmetro de referência (mm)			
Pré	3,23±0,30	3,14±0,38	0,326
Pós	3,32±0,49	3,17±0,42	0,219
Seguimento	3,16±0,35	3,10±0,43	0,566
Diâmetro luminal mínimo (mm)			
Pré	1,02±0,24	0,99±0,31	0,685
Pós	2,91±0,49	2,49±0,42	0,0001
Seguimento	2,36±0,51	1,99±0,59	0,014
Estenose (%)			
Pré	68,4±8,9	67,9±11,5	0,855
Pós	12,4±8,2	21,5±7,8	0,0001
Seguimento	25,2±15,3	35,8±13,4	0,007
Ganho luminal (mm)			
Ganho inicial	1,89±0,44	1,49±0,49	0,002
Perda em 6 meses	0,55±0,33	0,51±0,23	0,596
Ganho líquido	1,34±0,56	1,00±0,62	0,034

Valores expressam médias e desvio padrão (DP). NS=não-significativo; DR= Diâmetro de referência; DLM=Diâmetro luminal mínimo.

A diferença no ganho inicial no DLM entre os grupos foi estatisticamente significativo: $1,89 \pm 0,44$ mm (grupo *Stent*) vs. $1,49 \pm 0,49$ mm (grupo ACTP) ($p=0,002$); a perda em 06 meses foi em média de $0,55 \pm 0,33$ mm vs. $0,51 \pm 0,23$ mm para os grupos *Stent* e ACTP respectivamente ($p=NS$); e, o ganho líquido no final do estudo foi de $1,34 \pm 0,56$ mm (grupo *Stent*) vs. $1,00 \pm 0,62$ mm (grupo ACTP) ($p=0,034$) (tabela 4).

A reestenose angiográfica no final do estudo foi de 24,1% (07 casos) no grupo *Stent* e 43,3% (13 casos) no grupo ACTP, apesar da diferença ser quase o dobro, não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,2$) (tabela 5). Tanto o DLM quanto o percentual de lesão apresentaram diferenças estatisticamente significativas no seguimento: DLM de $2,36 \pm 0,51$ mm (grupo *Stent*) e $1,99 \pm 0,59$ mm (grupo ACTP) ($p=0,014$) e o percentual da lesão de $25,2 \pm 15,3$ % e $35,8 \pm 13,4$ % ($p=0,007$), para os grupos *Stent* e ACTP respectivamente (tabela 4).

Tabela 5: Reestenose, eventos cardíacos adversos maiores (ECAM) e taxa de sobrevivida livre de eventos em 06 meses.

Defeito clínico	Stent (n=29)		ACTP (n=30)		P
Reestenose					
<i>Clínica</i>	10	34,5%	17	56,7%	0,147
<i>Angiográfica</i>	7	24,1%	13	43,3%	0,200
ECAM					
<i>Mortalidade</i>	1	3,5%	0	0,0%	0,986
<i>IAM</i>	3	10,3%	6	20,0%	0,503
<i>Revasc. Vaso Alvo</i>	4	13,8%	13	43,3%	0,027
Total	7*	24,1%	16*	53,3%	0,042
Sobrevida livre-de-eventos	22	75,9%	14	46,7%	0,042

* Dois ou mais eventos aconteceram no mesmo paciente

5.4 Seguimento clínico:

No período de seguimento do estudo, ou seja entre o 1º. e 5º. mês, não houve nenhuma morte adicional em ambos os grupos, no entanto; no grupo ACTP houve 02 casos adicionais de IAM não fatal (6,7%) e nenhum caso no grupo *Stent*. A reestenose clínica (recorrência da angina ou testes não-invasivos positivos ou sugestivos de isquemia miocárdica) nos pacientes que foram submetidos ao reestudo angiográfico (n=59) foi de 34,5% (10 casos) vs. 56,7% (17 casos) para os grupos *Stent* e ACTP, respectivamente (tabela 5).

A revascularização do vaso alvo tardia (eletiva) neste período de seguimento (não incluída a fase hospitalar) foi necessária em 13,8% (04 casos) no grupo *Stent* vs. 30,0% (9 casos) no grupo ACTP ($p < 0,235$). As opções de revascularização do vaso alvo foram a cirúrgica e a percutânea (por catéter). Neste período de seguimento, a

cirurgia de revascularização miocárdica não foi utilizada no grupo *Stent*, no entanto no grupo ACTP foi empregada em 13,3% (04 casos), esta diferença não foi estatisticamente significativa. Do total de pacientes que apresentaram reestenose angiográfica, 10,3% (03 casos) e 13,3% (04 casos) nos grupos *Stent* e ACTP respectivamente foram tratados clinicamente ($p = \text{NS}$).

Neste período de seguimento houve 01 caso de complicação vascular, a formação de um pseudoaneurisma na artéria femoral direita por ocasião do tratamento de uma reestenose intra-*Stent* no 4º. mês após do implante, o qual foi tratado cirurgicamente, tendo sido complicado por infecção da ferida operatória, porém sem seqüelas posteriores.

A reestenose angiográfica no final do estudo foi de 24,1% (07 casos) e 43,3% (13 casos), esta diferença não foi estatisticamente significativa. Do total de pacientes que apresentaram reestenose angiográfica, 10,3% (03 casos) e 13,3% (04 casos) nos grupos *Stent* e ACTP respectivamente foram tratados clinicamente ($p = 0,200$).

Finalmente, a análise combinada dos eventos cardíacos adversos maiores no final dos seis meses do protocolo (morte, IAM ou qualquer tipo de revascularização do vaso alvo) demonstrou uma diferença estatisticamente significativa favorecendo o grupo *Stent* (24,1% vs. 53,3%, $p = 0,042$). Quando analisada isoladamente a incidência de revascularização por qualquer modalidade (cirúrgica ou percutânea), a diferença entre os grupos *Stent* e ACTP, 13,8% vs. 43,3% respectivamente, demonstrou ser estatisticamente significativa ($p = 0,027$); de igual maneira, quando comparada a indicação de CRM no grupo ACTP (20,0%) com o grupo *Stent* (0,0%) esta diferença é também estatisticamente significativa ($p < 0,035$). Por último, o índice de sobrevida livre de eventos em 06 meses foi significativamente mais alto no grupo *Stent* (75,9% vs. 46,7%, $p = 0,042$) (tabela 5).

DISCUSSÃO

6.1 Limitações do estudo:

Em relação a nosso estudo, acreditamos que uma das limitações principais deste foi o relativamente pequeno tamanho da amostra. O fator principal determinante para o tamanho da amostra foram as restrições financeiras que nós limitaram a disponibilidade de material, principalmente das endopróteses coronarianas e, apesar de que alguns dos *Stents* foram doados para a realização do trabalho, outros tiveram que ser adquiridos. Em relação à amostra, houve também uma perda adicional de 13,2% dos pacientes (de 68 para 59 que completaram o seguimento angiográfico), pelos motivos previamente expressos (vide “Características gerais” no capítulo de Resultados).

Outra limitação importante foi que a intenção de usar o ultra-som intravascular (IVUS) como uma forma de avaliação dos resultados angiográficos (imediatos e tardios), ficou muito restrita, em função do alto preço do cateter, motivo pelo qual este foi utilizado em apenas uma minoria de pacientes. No entanto, gostaríamos de salientar aqui que o IVUS também foi utilizado em apenas 12% dos casos nas 4 fases do estudo-piloto Benestent-II⁽⁴⁾.

A terceira limitação do estudo foi a falta de equipamento adequado para a realização e análise da angiografia quantitativa. O uso do calíper eletrônico, somada a variabilidade inter e intra-observador (já demonstrada na literatura)⁽²³³⁻²³⁶⁾, decorrente da avaliação visual das bordas a serem estudadas, poderia ser responsável pelo possível exagero (para mais ou para menos) nos dados aferidos a partir desta técnica.

6.2 Análise dos resultados:

Um dos nossos objetivos primários, a comparação da incidência de reestenose angiográfica a médio prazo (6 meses pós-intervenção) entre o implante de *Stents* heparinizados e a angioplastia coronariana transluminal percutânea (ACTP) convencional, mostrou uma diferença grande entre os grupos, com uma taxa bastante aceitável de reestenose no grupo tratado com o implante de *Stents* (24,1%

vs. 43,3%), se consideramos a natureza especial deste grupo particular de pacientes. No entanto, e apesar de existir uma tendência a uma menor taxa de reestenose no grupo *Stent* quando comparado com o grupo ACTP, esta diferença não teve a significância estatística esperada ($p=0,2$); isto talvez possa ser explicado pelo reduzido tamanho da amostra.

Para fins de comparação, a incidência de reestenose angiográfica em 06 meses foi de: 22% no Benestent-I⁽¹⁾; 13% (de forma global e de 15%, 20%, 11%, e 6% respectivamente, nas quatro fases do estudo) no Benestent-II piloto⁽⁴⁾ e de 16% no Benestent-II⁽¹⁸⁵⁾ para os grupos tratados com implante de *Stents* (tabela 6). Cabe aqui salientar que os pacientes incluídos nestes três estudos apresentavam características clínicas e angiográficas mais “ideais” (pacientes mais jovens, poucos diabéticos, com angina estável, lesões *de novo*, lesões curtas (< 15 mm) e proximais, em vasos nativos > 3 mm, etc.)(tabela 6)

Tabela 6: Comparação entre os estudos Benestent-I, Benestent-II (piloto), Benestent-II e o nosso em relação a alguns dados demográficos e clínicos.*

Dados demográficos e clínicos	Benestent-I	Benestent-II (piloto)	Benestent-II	Nosso
Sexo Masc.(Fem)	80(20%)	84(16%)	77(23%)	68(32%)
Idade	57 ± 9	58 ± 10	50 ± 10	63 ± 14
Angina instável/IAM	20%	23%	45%	60%
CF III/IV	61%	46%	24%	34%
HAS	31%	29%	39%	71%
DM	7%	8%	13%	23%
Tabagismo	46%	37%	46%	54%

* Dados comparativos para o braço *Stent* em todos os estudos.

O outro objetivo primário, isto é, a análise combinada dos eventos cardíacos adversos maiores que aconteceram no final dos seis meses (morte, IAM e qualquer tipo de revascularização do vaso alvo) evidenciou uma diferença estatisticamente significativa a favor do grupo que recebeu os *Stents* heparinizados (24,1% vs. 53,3%, $p=0,042$). Esta diferença tão marcante (mais do que o dobro), confirma novamente que esses pacientes de alto risco apresentam ou um alto índice de complicações isquêmicas ou então um alto índice de reestenose. De novo, para fins de comparação, a incidência de ECAM em 06 meses dos estudos Benestent-I⁽¹⁾ e Benestent-II⁽¹⁸⁵⁾ foram de 20,1% vs. 29,6% e 12,8% vs. 19,3% para os grupos

tratados com *Stent* e ACTP respectivamente; para o estudo-piloto Benestent-II⁽⁴⁾ foi de 13,9% (tabela 7); sempre lembrando as características mais “ideais” dos pacientes nestes três estudos.

E, quando analisada a taxa de revascularização do vaso alvo em seis meses, por qualquer modalidade (cirúrgica ou percutânea), a diferença entre os grupos *Stent* e ACTP, 13,8% vs. 43,3% respectivamente, é estatisticamente significativa ($p=0,027$). De igual maneira, a indicação de CRM no grupo ACTP foi estatisticamente significativa quando comparada com o grupo *Stent* (0,0% vs. 20,0%, $p=0,035$). Esses achados nós obrigam a pensar que a ACTP convencional como forma isolada de tratamento neste grupo particular de pacientes, não é uma estratégia adequada. No estudo Benestent-II⁽¹⁸⁵⁾ uns dos achados mais relevantes foi que em 12 meses a proporção de pacientes que precisaram de nova revascularização foi 33% mais baixa no grupo tratado com o implante de *Stents* (17,1% vs. 11,3%, $p=0,018$) (tabela 7).

Finalmente, quando analisado o índice de sobrevida livre de eventos em 06 meses, encontramos que este foi significativamente mais alto no grupo tratado com o implante de *Stents* (75,9% vs. 46,7%, $p=0,042$). Esses percentuais relativamente baixos, se comparados com os outros estudos previamente analisados, são compatíveis com as características próprias do grupo de alto risco. No Benestent-II⁽¹⁸⁵⁾, as taxas reportadas para o mesmo período são de 87,2% e 80,9% para os grupos *Stent* e ACTP respectivamente. Comparativamente ao final de 6 meses 84%, 75%, 94% e 92% dos pacientes nas 4 fases do estudo-piloto Benestent-II⁽⁴⁾, apresentavam uma taxa de sobrevida livre de eventos (tabela 7).

Tabela 7: Comparação entre os estudos Benestent-I, Benestent-II (piloto), Benestent-II e o nosso estudo em relação a reestenose, ECAM, RVA e sobrevida.

Estudo	Reestenose		ECAM		RVA		Sobrevida	
	Stent	ACTP	Stent	ACTP	Stent	ACTP	Stent	ACTP
Benestent-I	22%	32%	20,1%	29,6%	13,5%	23,3%	79,9%	70,4%
Benestent-II (piloto)	13%*	-**	13,9%	-**	10,4%	-**	86,3%*	-**
Benestent-II	16%	31%	12,8%	19,3%	11,3%	17,1%	87,2%	80,9%
Nosso	24%	43%	24,1%	53,3%	13,8%	40,0%	75,9%	46,7%

*Representa a média global nas 4 fases

**Não teve grupo ACTP para comparação

Em relação aos objetivos secundários, isto é, a comparação dos índices de eventos cardíacos adversos maiores e de eventos vasculares ou hemorrágicos na fase hospitalar, estes não mostraram nenhuma diferença significativa entre os grupos. Essa ausência de complicações hemorrágicas (principalmente as maiores) pode ser explicada de duas maneiras: 1) pelo uso concomitante das drogas antiplaquetária AAS e ticlopidina, que dispensaram o uso dos regimes anticoagulantes agressivos utilizados no início da “era *Stent*” e, 2) pelo aperfeiçoamento na técnica de implante dos *Stents*.

6.3 Discussão:

Os bons resultados observados com a estratégia de implantar *Stents* recobertos de heparina neste grupo particular de pacientes, nos obriga a perguntarmos o seguinte: A heparina adicionada às endopróteses teve algum efeito especial que fosse determinante no resultado final? Um efeito antiproliferativo talvez?

Já foi amplamente demonstrado na literatura especializada que o maior ganho no DLM obtido após o implante de *Stents* convencionais nas artérias coronárias é o maior determinante para o melhor diâmetro luminal mínimo observado no seguimento angiográfico, isto é, quanto maior o DLM inicial maior será o DLM final. No nosso estudo, a média do DLM inicial no grupo *Stent* foi de $2,91 \pm 0,49$ mm (após o implante) e de $2,36 \pm 0,51$ mm no seguimento angiográfico em 06 meses; no grupo ACTP esses valores foram de $2,49 \pm 0,42$ mm e $1,99 \pm 0,59$ mm respectivamente.

Recentemente foram publicados os resultados do uso do *Stent* de Palmaz-Schatz recoberto de heparina em humanos. No estudo-piloto Benestent-II⁽⁴⁾ (203 pacientes randomizados em 04 grupos: 03 grupos para receberem diferentes esquemas de heparina e 01 grupo que recebeu unicamente as drogas antiplaquetárias AAS e ticlopidina), os autores concluem que o implante deste tipo de *Stent* é bem tolerado e não foi associado com trombose intra-stent (aguda e subaguda) e com um índice favorável de sobrevida livre de eventos em seis meses. Neste estudo, além de outros achados comentados previamente, as complicações hemorrágicas caíram de 7,9%

na fase I para 5,9%, 4% e 0% respectivamente nas outras fases; a estadia hospitalar foi de 7,4; 6,1; 7,2 e 3,1 dias respectivamente para cada fase.

Já o próprio Benestent-II⁽¹⁸⁵⁾, no qual foram randomizados 827 pacientes para serem tratados com o implante de *Stents* heparinizados (n=414) ou com angioplastia convencional (n=413), teve como objetivo principal avaliar a sobrevida livre de eventos após 6 meses da randomização, incluindo morte, infarto do miocárdio e a necessidade de CRM. Teve também, como objetivos secundários, avaliar a incidência de reestenose e o custo-benefício de ambos os tratamentos em 12 meses.

Seis meses depois, o desfecho primário tinha ocorrido em 12,8% dos casos de *Stents* contra 19,3% no grupo angioplastia ($p<0,013$), a incidência de reestenose foi de 16% e 31% respectivamente para ambos os grupos ($p<0,0008$). A taxa de sobrevida livre de eventos em 12 meses foi significativamente mais alta no grupo *Stent* ($p<0,004$), porém com um custo adicional de aproximadamente US\$ 1.000,00 por paciente. A conclusão final deste estudo é que a estratégia de empregar *Stents* recobertos com heparina é mais efetiva do que a angioplastia convencional, porém com um custo adicional significativamente maior.

Em modelos humanos, o efeito antiproliferativo da heparina associado a *Stents* recobertos com ela, ainda não foi demonstrado. De fato, Serruys et al. no estudo-piloto Benestent II⁽⁴⁾, estabelecem que “atualmente não há evidência o bastante forte que indique que a camada de heparina afeta ativamente a hiperplasia neointimal dentro dos *Stents*”. Por outro lado, o efeito antiproliferativo dessa camada pode ser razoavelmente descartado já que os resultados em 06 meses são facilmente previsíveis baseados na análise multivariada derivada do estudo Benestent-I⁽¹⁾, levando em consideração o tamanho do vaso, o diâmetro luminal mínimo e o tipo de vaso tratado⁽¹⁸⁵⁾.

Talvez, uma forma indireta de avaliar esse efeito antiproliferativo seja a análise do índice de perda no DLM. Já foi descrito na literatura, que o maior ganho inicial no DLM observado após o implante de *Stents* convencionais acarreta também uma maior perda deste no decorrer do tempo; no entanto, o ganho neto no DLM com os *Stents* é sempre maior do que o ganho neto obtido com a ACTP convencional.

Em nosso estudo observamos um fato interessante, o ganho inicial médio no DLM foi de $1,89 \pm 0,44$ mm vs. $1,49 \pm 0,49$ mm para os grupos Stent e ACTP respectivamente ($p=0,002$) e o ganho final foi em média de $1,34 \pm 0,56$ mm e $1,00 \pm 0,62$ mm respectivamente ($p=0,034$); no entanto, a perda foi em média de $0,55 \pm 0,33$ mm para o grupo *Stent* e de $0,51 \pm 0,23$ mm para o grupo ACTP, não havendo diferença estatisticamente significativa entre ambas (p NS).

Um achado semelhante foi descrito por Serruys et al. no estudo-piloto Benestent-II⁽⁴⁾, e destaca que os baixos índices de reestenose e de perda observados no seu trabalho (reestenose global de 13%; ganho inicial, perda e ganho neto de 1,67 mm, 0,68 mm e 0,97 mm respectivamente) indicam que pelo menos a camada polimérica usada no ensaio clínico não induz um excesso de hiperplasia na íntima; uma reação muito comum observada em modelos animais com uma variedade de polímeros, biodegradáveis e não biodegradáveis, como relatado por Lincoff et al.⁽²²²⁾

Este resultado favorável no ganho neto no DLM poderia ser sugestivo de esse efeito antiproliferativo da heparina, já descrito previamente na literatura. No entanto, nem nosso estudo nem os dois estudos Benestent-II tinham como objetivo principal determinar essa relação, até porque, a metodologia experimental não foi desenhada com tais fins.

Recentemente, Ahn et al.⁽²⁴⁸⁾, na Coreia do Sul, publicaram um dos poucos trabalhos cuja metodologia foi direcionada para estudar o efeito antiproliferativo da heparina. Em um modelo animal (suíno) de reestenose e utilizando o *Stent Wiktor® GX Hepamed*, eles demonstraram que as endopróteses recobertas quando comparadas com as não-recobertas, são efetivas na prevenção da reestenose. O mecanismo proposto, avaliado tanto pela análise histopatológica (área de neoíntima de 4,58 vs. 2,57 mm², $p < 0,05$) quanto pela imunocitoquímica (índice PCNA 11,2% vs. 4,14%, $p < 0,05$), seria a inibição da proliferação de neoíntima por parte da heparina nos segmentos tratados.

6.4 Estratégias futuras:

Desde a publicação do estudo EPIC (Evaluation of 7E3 for the Prevention of Ischemic Complications)⁽²²³⁾ em 1994, o uso de bloqueadores da glicoproteína IIb/IIIa, uma nova classe de drogas que inibem poderosamente a agregação plaquetária, têm se tornado um excelente aliado no tratamento e prevenção das complicações isquêmicas agudas, tanto na esfera clínica quanto nas intervenções coronarianas percutâneas. O representante deste grupo, o abciximab (ReoPro®), têm sido amplamente estudado em pelo menos 04 grandes ensaios clínicos randomizados envolvendo mais de 8.500 pacientes: o estudo EPIC em 1994⁽²²³⁾, o estudo CAPTURE em 1997⁽²²⁴⁾, o estudo EPILOG em 1997⁽²²⁵⁾ e o estudo EPISTENT em 1998⁽²²⁶⁾.

O benefício que este tipo de drogas poderia acrescentar no manejo dos pacientes de alto risco é fortemente sustentado pela literatura. Por exemplo, em um subgrupo do estudo EPIC (101 pacientes) submetidos a ACTP de enxertos de safena, Mak et al.⁽²²⁷⁾ concluem que o uso concomitante do abciximab reduz a incidência de embolização distal e possivelmente de IAM não-Q. De igual maneira, Lincoff et al.⁽²²⁸⁾ em outro subgrupo de pacientes do estudo EPIC (489 pacientes) portadores de angina instável, eles concluem que este tipo de pacientes apresentam uma redução significativa no risco de morte e IAM quando submetidos a ACTP mais abciximab.

O uso de outras drogas deste mesmo grupo farmacológico em situações de alto risco, e com resultados bastante promissórios, têm sido relatado também na literatura. Por exemplo, o lamifibam na angina instável e no IAM não-Q (o estudo PARAGON)⁽²²⁹⁾; o tirofiban no manejo da angina instável (os estudos PRISM e PRISM-PLUS)^(230,231) e no IAM não-Q (o estudo PRISM-PLUS)⁽²³¹⁾ e o eptifibatide nas síndromes coronarianas agudas (o estudo PURSUIT)⁽²³²⁾.

Melhorando as endopróteses coronarianas: A "passivação".

O uso de *Stents* convencionais, ou seja, aqueles não-recobertos, têm sido amplamente demonstrado na literatura, tanto como experiências isoladas^(5,6,8,34,37-39,45,47,69,88,154), quanto como ensaios clínicos^(1-3,16,17,35,59,246) e, na grande maioria dos casos, em pacientes com características clínicas, demográficas e angiográficas mais favoráveis (pacientes mais jovens, com lesões *de novo*, vasos calibrosos, sem disfunção ventricular importante, com melhores condições anatômicas, etc.). No entanto, o fenômeno da reestenose, apesar das melhores condições destes doentes, continua sendo muito alta.

Como assinalado previamente, Slepian⁽³¹⁾ levantou algumas considerações de tipo *conceptual* sobre os *Stents*:

1. O implante da endoprótese é *permanente*, ou seja, uma vez colocado não é possível retirá-lo (pelo menos nos modelos atuais para uso clínico).
2. Implante permanente para o tratamento de um fenômeno sabidamente *limitado de maneira temporal* (6 meses): a reestenose.
3. Seu mecanismo de ação é *mecânico* para tratar de um processo cujos mecanismos são puramente *biológicos e celulares*.

E ainda temos o paradoxo da hiperexpansão: quando hiperdilatamos as endopróteses *diminui* grandemente o fenômeno da trombose^(17,241); no entanto, esse mesmo procedimento *aumenta* o dano vascular que favorece a reestenose. Por que? Por que em modelos animais o implante permanente dos *Stents* é um poderoso e contínuo estímulo para a hiperproliferação de células lisas musculares⁽²⁴²⁾.

Van Belle et al.^(243,245), em dois belos trabalhos experimentais, colocam que é possível "passivar" as superfícies metálicas dos *Stents* quando se aplica localmente um poderoso agente mitógeno (o *phVEGF₁₆₅*, cujo papel principal é preservar ou restaurar o endotélio vascular via estimulação da angiogênese)⁽²⁴⁴⁾, que aceleraria a endotelização da endoprótese (tão rápido quanto em 07 dias, quando normalmente este processo demora até 05 meses). Lembremos aqui, que o endotélio vascular, em condições normais, é um poderoso inibidor da proliferação das células lisas musculares dos vasos⁽²⁴⁵⁾. O termo "passivação" também é utilizado por Bertrand et

al.⁽²³⁸⁾, numa interessante revisão sobre os aspectos da biocompatibilidade na tecnologia dos novos *Stents*.

O termo *biocompatibilidade*, pode ser definido como, a habilidade de um material de agir com uma adequada resposta do hospedeiro em um ambiente específico (Bertrand et al.⁽²³⁸⁾); por exemplo, na interface sangue-*Stent*: quando a albumina se liga eletrostaticamente ao *Stent*, ocorre a passivação da sua superfície (ausência de trombose); por outro lado, se o fibrinogênio se liga ao *Stent*, ocorre a trombose.

Atualmente, existem algumas propostas de "passivação" dos *Stents*, com o uso de diferentes tipos de materiais para recobri-los; no entanto, a maioria delas são ainda de carácter experimental:

1. *Stent* + camada polimérica (barreira física);
2. *Stent* + heparina (liberado para uso clínico);
3. *Stent* + células endoteliais ou phVEGF₁₆₅;
4. *Stent* recoberto com enxerto venoso;
5. *Stent* + camada polimérica + antagonistas de fatores de crescimento ou drogas antimigratórias ou antiproliferativas; e
6. *Stent* + material radioativo

Para finalizar, hoje nós acreditamos que, não haveria dúvida nenhuma em manejar os pacientes de alto risco com o implante de *Stents* recobertos (com a intenção de "passivar" sua superfície, melhorando assim a sua biocompatibilidade) pelo menos com heparina e associado ao emprego concomitante de inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (desde que não existam contra-indicações para isso). Separadamente, o uso de qualquer uma dessas modalidades de tratamento nessa situação particular já mostrou benefícios bastante significativos. No entanto, gostaríamos de salientar que, os custos que acarretaria essa estratégia, fazem que a sua aplicação sistemática se torne inviável no contexto da nossa realidade socio-económica.

CONCLUSÕES

As conclusões do nosso estudo podem ser resumidas assim:

1. A estratégia de implante de *Stents* heparinizados em pacientes de alto risco, seria uma alternativa satisfatória de tratamento, com índices de complicações semelhantes às da ACTP convencional, porém, acarretando uma adequada incidência de reestenose, uma diminuição significativa na taxa de eventos cardíacos adversos maiores, um menor índice de revascularização do vaso alvo e um aumento significativo na sobrevida livre de eventos, pelo menos nos primeiros seis meses do acompanhamento destes pacientes.
2. A ACTP convencional como forma isolada de tratamento neste grupo particular de pacientes, não é aconselhada, levando em consideração a alta incidência de eventos cardíacos adversos maiores (na forma de IAM e RVA repetida) bem como a alta incidência de reestenose.

ANEXOS

8.1 TERMO DE CONSENTIMENTO

Você foi submetido à estudo hemodinâmico com cineangiocoronariografia (cateterismo cardíaco), nele foi constatado que você é portador(a) de uma obstrução grave em uma das suas artérias coronárias. Face a esses achados seu(s) médico(s) decidiram então, submetê-lo a um tratamento para tentar desobstruir essa coronária através de um procedimento do tipo angioplastia (dilatação da lesão com um balonete especial) ou a colocação de uma prótese dentro da mesma (o assim chamado "*Stent*" ou "mola"); visando restabelecer o fluxo normal de sangue da sua coronária.

Nos estamos realizando um estudo para determinar a eficácia de ambos os procedimentos (comparando-os entre si) a curto e médio prazo, em termos de redução de sintomas (angina ou dor no peito), redução de eventos cardíacos adversos (infarto agudo do miocárdio, parada cardíaca ou morte súbita) e diminuição da necessidade de repetir novos procedimentos (novas angioplastias, *Stents* ou cirurgias) em função da recorrência dos sintomas.

Todos os pacientes participantes do estudo, após de ter sido realizado o procedimento (dilatação com balonete ou colocação de *Stent*), serão avaliados seriadamente no 1º, 3º e 6º mês no Serviço de Cardiologia deste Hospital em agenda especial. Nessa avaliação será realizada a tomada de alguns dados clínicos, um exame físico, um eletrocardiograma em repouso e um teste de esforço ou cintilografia miocárdica. No 6º mês, ou antes se houver sinais devidamente documentados de isquemia miocárdica (angina), serão submetidos a novo estudo hemodinâmico (cateterismo cardíaco).

Os riscos de participar em nossa pesquisa são exatamente os mesmos riscos inerentes ao procedimento que seu médico lhe indicou quando foi constatada a obstrução na sua coronária; isto é, a probabilidade de infarto, de arritmias cardíacas, e de eventual necessidade de cirurgia de emergência (pontes de safena), embora em um percentual muito pequeno (inferior a 4% para cada uma de elas); está presente no tipo de tratamento que lhe foi prescrito para a desobstrução da sua coronária.

Nesse sentido, nos gostaríamos de convidar Você para participar do nosso estudo, sendo que com a sua participação pretendemos melhorar, não só a expectativa de vida como também a qualidade de vida, tanto próprias quanto a de outros doentes portadores da mesma doença que atualmente o(a) aflige.

8.2 DECLARAÇÃO

Eu, _____, decido voluntariamente de participar do estudo intitulado " Uso de *Stents* Coronarianos Recobertos de Heparina em Pacientes de Alto Risco ". Coordenado pelo Dr. Alcides José Zago, Chefe do Serviço de Cardiologia e do Laboratório de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Declaro que me foi explicada a natureza, a finalidade e os riscos, tanto do procedimento quanto das técnicas a serem utilizadas. Quanto aos resultados, tudo me foi esclarecido baseado nas características da doença de que sou portador(a).

Consinto de participar no seguimento clínico e laboratorial proposto no Protocolo de Pesquisa, isto é, me submeterei às avaliações assim especificadas, incluindo a realização de novo cateterismo cardíaco no 6º mês após de realizada a intervenção coronariana. No entanto, sou livre em quaisquer momentos que eu julgar necessários de me retirar voluntariamente da pesquisa.

Consinto ainda no uso de sangue ou derivados do mesmo, se for o caso; assim como na administração de medicamentos ou remédios que possam ser considerados necessários para o bom sucesso do procedimento e para a manutenção dos resultados. Também consinto na realização de cirurgia, caso seja necessária, na eventualidade de uma situação de emergência.

Finalmente, declaro que li e me foram explicados, em terminologia compreensível, os itens acima descritos e que, autorizo a utilização e publicação dos dados obtidos na pesquisa; excluindo-se é claro, aqueles dados que possam facilitar a minha identificação como pessoa.

Porto Alegre, _____ de _____ de 199__.

Assinatura do Paciente
ou Responsável.

Testemunha

8.3 FICHA DE ACOMPANHAMENTO MEDICO
 PROJETO: STENTS HEPARINIZADOS X ACTP
 DR. JOSÉ CASCO RAUDALES.

Randomizado para: Stent () ACTP ()

Nome: _____ Reg: _____
 Sexo: M () F () Idade: _____

1) Dados do Procedimento:

Data: _____ Filme: _____
 Implante: eletivo () urgência ()
 Alvo: dae () cd () cx () ps () tce () outros: _____
 Diam. Ref: _____ mm % lesão: _____ % les. Residual: _____
 Stent: Iris II () Wiktor Hepamed () Tamanho: _____
 Sucesso: sim () não ()
 Motivo do insucesso: _____

Complicações: oclu. aguda () ameaça de oclu. () trombose subaguda ()

Eventos adversos: sim () não ()

Tipo de evento:

- IAM: sim () não () diag. por: dor () ecg () enzimas ()
 Tratamento: clínico () crm () interv () do tipo: actp () Stent ()
- Crm: sim () não () tipo de crm: emerg. () crm eletiva ()
- Morte: sim () não () Causa provável: _____
- Sangramentos: sim () não ()
 + Evento vascular: sim () não () tipo: _____
- + Hemorragia: sim () não () tipo: maior () menor ()
- Permanencia: _____ dias

2) Dados clínicos pré-procedimento:

Angina: estável () instável () iam (): _____
 Dispneia/fadiga: sim () não () Classe func. (CCS) I () II () III () IV ()
 ICC: sim () não ()

História:

HAS () DM () Obesidade () Dislipidemia () Hist. Fam. CI (): _____
 Tabagista: sim () não () Parou: sim () não (): _____
 ACTP prévia: sim () não () quantas: _____ data última: _____
 CRM prévia: sim () não () # de pontes: _____

Tx. Clínico Pré-procedimento:

- Betabloqueador () - Antag. do cálcio () - Inib. ECA () - AAS ()
- Nitratos () - Ticlid () - Antihipert. () - Hipolipem. ()

- Diurético () - Outros: _____

Tx. Clínico Pós-procedimento:

- Betabloqueador () - Antag. do cálcio () - Inib. ECA () - AAS ()

- Nitratos () - Ticlid () - Antihipert. () - Hipolipem. ()

- Diurético () - Outros: _____

Lab. Pré-procedimento:

- Ht: _____ vol/% - Hb: _____ g/dl - Leuc: _____

- Gli: _____ mg/dl - Cr: _____ mg/dl - Col. Total: _____ mg/dl - Trig: _____ mg/dl

- HDL-C: _____ mg/dl - LDL-C: _____ mg/dl - Plaquetas _____

ECG basal: _____

Lab. Pós-procedimento (tardio):

- Ht: _____ vol/% - Hb: _____ g/dl - Leuc: _____

- Gli: _____ mg/dl - Cr: _____ mg/dl - Col. Total: _____ mg/dl - Trig: _____ mg/dl

- HDL-C: _____ mg/dl - LDL-C: _____ mg/dl - Plaquetas _____

3) Exame físico: Peso: _____ Kg Alt: _____ m IMC: _____

TA: _____ FC: _____

Ausculta: _____

Pulsos periféricos: _____

4) Angiografia pré-procedimento:

Data: _____ Filme: _____

Cardiop. isquêmica: uni () bi () tri ()

crm: sim () não () # pontes: _____ patentes: _____

VE: normal () disfunção: leve () moderada () severa ()

Fluxo (vaso alvo) TIMI: 0 () 1 () 2 () 3 ()

Diam. Ref: _____ mm % lesão: _____ Extensão: _____ mm

Tipo de lesão (ACC/AHA): A () B1 () B2 () C ()

Projeção: _____ graus OAD () OAE () AP _____ graus () Cranial () Caudal ()

5) Seguimento angiográfico:

Reestudo 1:

Data: _____ Filme: _____

Reestenose: sim () não ()

Diam. Ref: _____ mm % lesão: _____ Extensão: _____ mm

Cardiop. isquêmica: uni () bi () tri ()

crm: sim () não () # pontes: _____ patentes: _____

VE: normal () disfunção: leve () moderada () severa ()

Fluxo (vaso alvo) TIMI: 0 () 1 () 2 () 3 ()
 Intervenção: sim () não () ACTP () Rota () Laser () Stent () CRM ()

Reestudo 2:

Data: _____ Filme: _____
 Reestenose: sim () não ()
 Diam. Ref: _____ mm % lesão: _____ Extensão: _____ mm
 Cardiop. isquêmica: uni () bi () tri ()
 crm: sim () não () # pontes: _____ patentes: _____
 VE: normal () disfunção: leve () moderada () severa ()
 Fluxo (vaso alvo) TIMI: 0 () 1 () 2 () 3 ()
 Intervenção: sim () não () ACTP () Rota () Laser () Stent () CRM ()

Reestudo 3:

Data: _____ Filme: _____
 Reestenose: sim () não ()
 Diam. Ref: _____ mm % lesão: _____ Extensão: _____ mm
 Cardiop. isquêmica: uni () bi () tri ()
 crm: sim () não () # pontes: _____ patentes: _____
 VE: normal () disfunção: leve () moderada () severa ()
 Fluxo (vaso alvo) TIMI: 0 () 1 () 2 () 3 ()
 Intervenção: sim () não () ACTP () Rota () Laser () Stent () CRM ()

6) Seguimento clínico:

Visita 1:

ECG: data: _____ inalterado () piorado () melhorado ()
 TE: data: _____ positivo () negativo ()
 MIBI: data: _____ isquemia na área tratada sim () não ()
 Angina: sim () não () estável () instável ()
 - IAM: sim () não () data: _____
 diag. por: dor () ecg () enzimas ()
 - Tratamento: clínico () crm () interv () do tipo: actp () Stent ()
 - Crm: sim () não () tipo de crm: emerg. () crm eletiva ()
 - Morte: sim () não () Causa provável: _____
 - Sangramentos: sim () não ()
 + Evento vascular: sim () não () tipo: _____
 + Hemorragia: sim () não () tipo: maior () menor ()

Visita 3:

ECG: data: _____ inalterado () piorado () melhorado ()
 TE: data: _____ positivo () negativo ()
 MIBI: data: _____ isquemia na área tratada sim () não ()
 Angina: sim () não () estável () instável ()
 - IAM: sim () não () data: _____
 diag. por: dor () ecg () enzimas ()

- Tratamento: clínico () crm () interv () do tipo: actp () Stent ()
- Crm: sim () não () tipo de crm: emerg. () crm eletiva ()
- Morte: sim () não () Causa provável: _____
- Sangramentos: sim () não ()
 - + Evento vascular: sim () não () tipo: _____
 - + Hemorragia: sim () não () tipo: maior () menor ()

Visita 6:

- ECG: data: _____ inalterado () piorado () melhorado ()
- TE: data: _____ positivo () negativo ()
- MIBI: data: _____ isquemia na área tratada sim () não ()
- Angina: sim () não () estável () instável ()
- IAM: sim () não () data: _____
 - diag. por: dor () ecg () enzimas ()
- Tratamento: clínico () crm () interv () do tipo: actp () Stent ()
- Crm: sim () não () tipo de crm: emerg. () crm eletiva ()
- Morte: sim () não () Causa provável: _____
- Sangramentos: sim () não ()
 - + Evento vascular: sim () não () tipo: _____
 - + Hemorragia: sim () não () tipo: maior () menor ()

Ficha preenchida por: _____ Data: _____

**REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1) Serruys PW, de Jaegere, Kiemeneij, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.
- 2) Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
- 3) Macaya C, Serruys PW, Ruygrok P, et al. Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: one-year clinical follow-up of Benestent trial. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:255-61.
- 4) Serruys PW, Emanuelsson H, van der Giessen W, et al. Heparin-coated Palmaz-Schatz stents in human coronary arteries: early outcome of the Benestent-II Pilot Study. *Circulation* 1996;93:412-22.
- 5) Bittl JA. Advances in coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1996;335:1290-1302.
- 6) Kimura T, Yokoi H, Nakagawa Y, et al. Three-year follow-up after implantation of metallic coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996;334:561-6.
- 7) Lemaitre DT, Barber AP, Mullen AG. *Interventional Cardiology. The Cowen Report.* March 6, 1996:1-32.
- 8) Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:701-6.
- 9) Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of atherosclerotic obstruction: Description of a new technique and a preliminary report of its application. *Circulation* 1964;30:654-70.
- 10) Gruentzig A. Transluminal dilatation of coronary artery stenoses. *Lancet* 1978;1:263.
- 11) Potkin BN, Keren G, Mintz GS, et al. Arterial responses to balloon coronary angioplasty: An intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:942-51.
- 12) Tenaglia AN, Buller CE, Kisslo KV, et al. Mechanism of balloon angioplasty and directional coronary atherectomy as assessed by intracoronary ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:685-91.
- 13) Dotter CT. Transluminal placed coil spring endarterial tube graft: long lesion patency in a canine popliteal artery. *Invest Radiol* 1969;4:329-32.
- 14) Noboyushi M, Kimura T, Nosaka H, et al. Restenosis after successful percutaneous coronary angioplasty: Serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:616-23.
- 15) Palmaz JC, Windelar SA, Garcia F, et al. Balloon-expandable intraluminal grafting of arteriosclerotic rabbits aortas. *Radiology*, 1987;166:705.
- 16) Nakamura S, Colombo A, Gaglione A, et al. Intracoronary ultrasound observations during Stent implantation. *Circulation* 1994;89:2026-34.
- 17) Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;91:1676-88.

- 18) Wolfe MW, Roubin GS, Schweiger M, et al. Length of hospital stay and complications after percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinical and procedural predictors. *Circulation* 1995;92:311-19.
- 19) Hasdai D, Garrat KN, Holmes DR Jr, et al. Coronary angioplasty and intracoronary thrombolytics are of limited efficacy in resolving early intracoronary Stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:361-7.
- 20) Popma JJ, Collier BS, Ohman EM, et al. Antithrombotic therapy in patients undergoing coronary angioplasty. *Chest* 1995;108:Suppl:486s-501s.
- 21) Mak KH, Belli G, Ellis SG, Moliterno DJ. Subacute Stent thrombosis: evolving issues and current concepts. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:494-503.
- 22) Bittl JA. Subacute Stent occlusion: thrombus horribilis. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:368-70.
- 23) Roubin GS, Califf RM, O' Neill WW, Phillips HR, Stack RS, ed. *Interventional Cardiovascular Medicine. Principles and practice.* New York: Churchill Livingstone, 1994.
- 24) Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Intravascular ultrasound predictors of restenosis after percutaneous transcatheter coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1678-87.
- 25) Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:35-43.
- 26) Harrington RA, Lincoff AM, Califf RM, et al. Characteristic and consequences of myocardial infarction after percutaneous coronary interventions: insights from the Coronary Angioplasty Versus Excisional Atherectomy Trial (CAVEAT). *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1693-99.
- 27) Elliot JM, Berdan LG, Holmes DR, et al. One-year follow-up in the Coronary Angioplasty Versus Excisional Atherectomy Trial (CAVEAT I). *Circulation* 1995;91:2158-66.
- 28) Vandormael M, Reifart N, Preusler W, et al. Six months follow-up results following excimer laser angioplasty, rotational atherectomy and balloon angioplasty for complex lesion: ERBAC study. *Circulation* 1994;90:Suppl:I-213.
- 29) Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 1988;12:529-45.
- 30) Simpson JB, Zimmerman JJ, Selmon MR, et al. Transluminal atherectomy: initial clinical results in 27 patients. *Circulation* 1986;74:II-203.
- 31) Slepian MJ. Revestimento endoluminal polimérico: Uma família de métodos em evolução para estender as terapêuticas endoluminais além do implante de stents. *Cardiol Clinics* 1994;4:731-54. (Port)
- 32) Palmaz JC, Sibbitt RR, Tio FO, et al. Expandable intraluminal vascular graft: a feasibility study. *Surgery* 1986;99:199-205.
- 33) Schatz RA, Palmaz JC, Tio FO, et al. Balloon-expandable intracoronary stents in the adult dog. *Circulation* 1987;76:450-57.

- 34) Zago AJ, Raudales JC, Caramori PR, et al. Estudo comparativo do implante de três endopróteses coronárias (Stents). *Arq Bras Cardiol* 1996;67:Suppl I:83.
- 35) Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Crea F, Chiariello L, Giofré PA. A comparison of coronary-artery stenting with angioplasty for isolated stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med* 1997;336:817-22.
- 36) Schömig A, Kastrati A, Mudra H, et al. Four-year experience with Palmaz-Schatz stenting in coronary angioplasty complicated by dissection with threatened or present vessel closure. *Circulation* 1994;90:2716-24.
- 37) Carroza JP Jr, Kuntz RE, Levine MJ, et al. Angiographic and clinical outcome of intracoronary stenting: immediate and long-term results from a large single-center experience. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:328-37.
- 38) Ellis SG, Savage M, Fischman D, et al. Restenosis after placement of Palmaz-Schatz stents in native coronary arteries: initial results of a multicenter experience. *Circulation* 1992;86:1836-44.
- 39) Kimura T, Nosaka H, Yokoi H, Iwabuchi M, Nobuyoshi M. Serial angiographic follow-up after Palmaz-Schatz Stent implantation: comparison with conventional balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1557-63.
- 40) Sousa JEMR, Sousa AGMR. Artigos de Atualização em Stent: Aspectos históricos. *Arq Bras Cardiol Invasiva* 1995;4:18-19.
- 41) Marin-Neto JA, Lima Filho MO, Ayres Neto EM, dos Santos JLA. O impacto dos "Stents" intracoronários na prática cardiológica atual. *Arq Bras Cardiol Invasiva* 1995;4:26-33.
- 42) Reisman M, Buchbinder M. Ablação rotatória: O cateter Rotablator®. *Cardiol Clinics* 1994;4:609-25. (Port)
- 43) Labrunie P, Soares MLC, Silveira W, Braga J, Labrunie A. Revisão dos principais estudos sobre stents. *Rev Bras Cardiol Invasiva* 1996;4:34-40.
- 44) Bucx JJ, de Scheerder I, Beatt K, et al. The importance of adequate anticoagulation to prevent early thrombosis after stenting of stenosed venous bypass graft. *Am Heart J* 1991;121:1389-96.
- 45) Roubin GS, Cannon AD, Agarwal SK, et al. Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1992;85:916.
- 46) Roubin GS, Agarwal SK, Dean LS, et al. What are the predictors of acute complications following coronary artery stenting? Single institutional experience. *J Am Coll Cardiol* 1991;17(Suppl A):281A.
- 47) Schatz RA, Baim DS, Leon M, et al. Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary Stent: Initial results of a multicenter study. *Circulation* 1991;83:148-61.
- 48) Fry ETA, Hermiller JB, Peters TF, et al. Indicações e aplicações do Stent coronário de Gianturco-Roubin. *Cardiol Clinics* 1994;4:647-66. (Port)
- 49) Itoh A, Colombo A, Hall P, et al. Stenting in protected and unprotected left main coronary artery: immediate and follow-up results. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:Suppl A:277A

- 50) Piana RN, Moscucci M, Cohen DJ, et al. Palmaz-Schatz stenting for treatment of focal vein graft stenosis: immediate results and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1296-304.
- 51) Wong SC, Baim DS, Schatz RS, et al. Immediate results and late outcome after Stent implantation in saphenous vein graft lesion: the multicenter U.S. Palmaz-Schatz Stent experience. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:704-12.
- 52) Goldberg SL, Colombo A, Maiello L, et al. Intracoronary Stent insertion after balloon angioplasty of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:713-19.
- 53) Serruys PW, Leon M, Hamburger JN, et al. Recanalization of chronic total coronary occlusions using a laser guide-wire: the EU and US TOTAL experience. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:Suppl A:152A
- 54) Araújo JO. Emprego de Stent coronário na oclusão total crônica. *Rev Bras Cardiol Invasiva* 1996;4:48-55.
- 55) Pimentel WA, Alfaia W, Assis S, Büchler J, Armelin E. Stent em pontes de safena. *Rev Bras Cardiol Invasiva* 1996;4:56-68.
- 56) Mangione JA. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre angioplastia transluminal coronária. *Arq Bras Cardiol* 1995;64:489-500.
- 57) Nunes GL, Feres F, Mattos LA, et al. Impacto dos Stents na reestenose coronária. *Rev Bras Cardiol Invasiva* 1996;4:48-57.
- 58) Tanguay JF, Zidar JP, Phillips HR, Stack RS. Estado atual dos Stents biodegradáveis. *Cardiol Clinics* 1994;4:715-29. (Port)
- 59) Douglas JS, Savage MP, Bailey ST, et al. Randomized trial of coronary Stent and balloon angioplasty in the treatment of saphenous vein graft stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(Suppl A):178A.
- 60) Koon-Hou M, Belli G, Ellis SG, Moliterno DJ. Subacute Stent Thrombosis: Evolving issues and current concepts. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:494-503.
- 61) Stein PD, Dalen JE, Goldman S, et al. Antithrombotic therapy in patients with saphenous vein and internal mammary artery bypass grafts. *Chest* 1995;108(Suppl):424s-30s.
- 62) Cairns JA, Fuster V, Gore J, Kennedy JW. Coronary thrombolysis. *Chest* 1995;108(Suppl):401s-23s.
- 63) Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller L, Bussey H. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. *Chest* 1995;108(Suppl):231s-46s.
- 64) Fajadet J, Philippe B, Jordan C, Cassagneu B, Marco J. Stenting of unprotected left main coronary artery stenosis without coumadin. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(Suppl A):277A
- 65) Colombo A, Maiello L, Itoh A, et al. Coronary stenting of bifurcation lesions: immediate and follow-up results. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(Suppl A):277A
- 66) Strecker EP, Hagen B, Liermann D, et al. Estado atual do Stent de Strecker. *Cardiol Clinics* 1994;4:689-703. (Port)

- 67) White CJ, Ramee SR, Collins TJ, Escobar A, Jain SP. Placement of "biliary" Stents in saphenous vein coronary bypass grafts. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1993;30:91-5.
- 68) Nordrehaug JE, Priestley KA, Chronos NA, Rickards AF, Buller NP, Sigwart U. Self-expanding Stents for the management of aorto-ostial stenoses in saphenous vein bypass grafts. *Br heart J* 1994;72:285-7.
- 69) Eeckhout E, Goy JJ, Vogt P, Stauffer JC, Sigwart U, Kappenberger L. Complications and follow-up after intracoronary stenting: critical analysis of a 6-year single-center experience. *Am Heart J Am Coll Cardiol* 1994;127:262-72.
- 70) Scott NA, Robinson KA, Nunes GL, et al. Comparison of the thrombogenicity of stainless steel and tantalum coronary Stents. *Am Heart J* 1995;129:866-72.
- 71) Cavaye DM, Diethrich EB, Santiago OJ, Kopchok GE, Laas TE, White RA. Intravascular ultrasound imaging: an essential component of angioplasty assessment and vascular Stent deployment. *Int Angiol* 1993;12:214-20.
- 72) Goldberg SL, Colombo A, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Tobis JM. Benefit of intracoronary ultrasound in the deployment of Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:996-1003.
- 73) Gorge G, Haude M, Ge J, et al. Intravascular ultrasound after low and high inflation pressure coronary artery Stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:725-30.
- 74) Strumpf RK, Heuser RR, Eagan JT jr. Angioscopy: a valuable tool in the deployment and evaluation of intracoronary stents. *Am Heart J* 1993;126:1204-10.
- 75) Hehrlein C, Gollan C, Donges K, et al. Low-dose radioactive endovascular stents prevent smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia in rabbits. *Circulation* 1995;92:1570-5.
- 76) Popma JJ, Topol EJ. Factors influencing restenosis after coronary angioplasty. *Am J Med* 1980;88:16n-24n.
- 77) Wiedermann JG, Leavy JA, Amols H, et al. Effects of high-dose intracoronary irradiation on vasomotor function and smooth muscle histopathology. *Am J Physiol* 1994;267:pH125-32.
- 78) Leimgruber PP, Roubin GS, Hollman J, et al. Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single-vessel disease. *Circulation* 1986;73:710-17.
- 79) Gruentzig AR, King SB, Schlumpf M, Siegenthaler W. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The early Zurich experience. *N Engl J Med* 1987;316:1127-32.
- 80) Detrek, Holubkov R, Kelsey S, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in 1985-1986 and 1987-1981. The National Heart, Lung and Blood Institute Registry. *N Engl J Med* 1988;318:265-70.
- 81) Buchwald AB, Werner GS, Unterberg C, et al. Restenosis after excimer laser angioplasty of coronary stenosis and chronic total occlusions. *Am Heart J* 1992;123:878-85.
- 82) Bauters C, Lablanche JM, McFadden EP, Leroy F, Bertrand ME. Clinical characteristic and angiographic follow-up of patients undergoing early and late repeat dilatation for a first stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:845-48.

- 83) Eigler NL, Weinstock B, Douglas JS Jr, et al. Excimer laser coronary angioplasty of aorto-ostial stenoses. Results of the excimer laser coronary angioplasty (ELCA) registry in the first 200 patients. *Circulation* 1993;88:2049-57.
- 84) Weintraub WS, Kosinski AS, Brown CL, King SB. Can restenosis after coronary angioplasty be predicted from clinical variables? *J Am Coll Cardiol* 1993;21:6-14.
- 85) Le Feuvre C, Bonan R, Lesperance J, Gosselin G, Joyal M, Crepeau J. Predictive factors of restenosis after multivessel percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1994;73:840-44.
- 86) Epstein SE, Speir E, Unger EF, Guzman RJ, Finkel T. The basis of molecular strategies for treating coronary restenosis after angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1278-88.
- 87) Warth DC, Leon MB, O'Neill W, et al. Rotational atherectomy multicenter registry: acute results, complications and 6-month angiographic follow-up in 709 patients. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:641-48.
- 88) Serruys PW, Strauss BW, Beatt KJ, et al. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery Stent. *N Engl J Med* 1991;324:13-17.
- 89) Mudra H, Klauss V, Blasini R, et al. Ultrasound guidance of Palmaz-Schatz intracoronary stenting with a combined intravascular ultrasound balloon catheter. *Circulation* 1994;90:1252-61.
- 90) Ahmed WH, Bittl JA. Angioplastia coronariana com laser-excimer. *Cardiol Clinics* 1994;4:599-607 (Port)
- 91) Pernes JM, Auguste MA, Hovasse D, et al. Long iliac stenosis: initial clinical experience with the Cragg endoluminal graft. *Radiology* 1995;196:67-71.
- 92) Murphy KD, Encarnacion CE, Le VA, Palmaz JC. Iliac artery Stent placement with the Palmaz Stent: follow-up study. *J Vasc Interv Radiol* 1995;6:321-29.
- 93) Blum U, Gabelmann A, Redecker M, et al. Percutaneous recanalization of iliac artery occlusions: results of a prospective study. *Radiology* 1993;189:536-40.
- 94) White GH, Liew SC, Waugh RC, et al. Early outcome and intermediate follow-up of vascular stents in the femoral and popliteal arteries without long-term anticoagulation. *J Vasc Surg* 1995;21:270-79.
- 95) Becker GJ. Should metallic vascular stents be used to treat cerebrovascular occlusive diseases? *Radiology* 1994;191:309-12.
- 96) Raynaud AC, Beyssen BM, Turmel-Rodrigues LE, et al. Renal artery Stent placement: immediate and midterm technical and clinical results. *J Vasc Interv Radiol* 1994;5:849-58.
- 97) Hennequin LM, Joffre FG, Rousseau HP, et al. Renal artery Stent placement: long-term results with the Wallstent endoprosthesis. *Radiology* 1994;191:713-19.
- 98) Diethrich EB, Santiago O, Gustafson G, Heuser RR. Preliminary observations on the use of the Palmaz Stent in the distal portion of the abdominal aorta. *Am Heart J* 1993;125:490-501.
- 99) Bergeon P, Rudondy P, Benichou H, et al. Transluminal angioplasty for recurrent stenosis after carotid endarterectomy. Prognostic factors and indications. *Int Angiol* 1993;12:256-59.

- 100) Mufti SI, Young KR, Schulthesis T. Restenosis following subclavian artery angioplasty for treatment of coronary-subclavian steal syndrome: definitive treatment with Palmaz Stent placement. *Cath Cardiovasc Diagn* 1994;33:172-74.
- 101) Vorwek D, Gunther RW, Bohndorf K, et al. Seguimento results after Stent placement in failing arteriovenous shunt: a three-year experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1991;14:285-89.
- 102) Criado E, Marston WA, Jaques PF, Mauro MA, Keagy BA. Proximal venous outflow obstruction in patients with upper extremity arteriovenous dialysis access. *Ann Vasc Surg* 1994;8:530-35.
- 103) Morrow WR, Smith VC, Ehler WJ, Van Dellen AF, Mullins CE. Balloon angioplasty with Stent implantation in experimental coarctation of the aorta. *Circulation* 1994;89:2677-83.
- 104) Park JH, Chung JW, Han JK, Han MC. Interventional management of benign obstruction of the hepatic inferior vena cava. *J Vasc Interv Radiol* 1995;5:321-29.
- 105) Mendelsohn AM, Bove EL, Lupinetti FM, et al. Intraoperative and percutaneous stenting of congenital pulmonary artery and vein stenosis. *Circulation* 1993;88:II210-17.
- 106) Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. *Veterans Affairs ACME Investigators. N Engl J Med* 1992;326:10-16.
- 107) Nakanishi T, Kondoh C, Nishikawa T, et al. Intravascular Stents for management of pulmonary artery and right ventricular outflow obstruction. *Heart Vessels* 1994;9:40-8.
- 108) Zahn EM, Lima VC, Benson LN, Freedom RM. Use of endovascular Stents to increase pulmonary blood flow in pulmonary atresia with ventricular septal defect. *Am J Cardiol* 1992;70:411-2.
- 109) Almagor Y, Prevosti LG, Bartorelli AL, et al. Balloon expandable Stent implantation in stenotic right heart valved conduits. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1310-14.
- 110) Dolmatch BL, Cooper BS, Chang PP, Gray RJ, Horton KM. Percutaneous hepatic venous reanastomosis in a patient with Budd-Chiari syndrome. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1995;18:46-9.
- 111) Boudghene F, Anidjar S, Allaire E, et al. Endovascular grafting in elastased-induced experimental aortic aneurysm in dogs: feasibility and preliminary results. *J Vasc Interv Radiol* 1993;4:497-504.
- 112) Davids PH, Groen AK, Rauws EA, Tytgat GN, Huibregtse K. Randomised trial of self-expanding metal Stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Lancet* 1992;340:1488-92.
- 113) Hosking MC, Benson LN, Nakanishi T, Burrows PE, Williams WG, Freedom RM. Intravascular Stents prosthesis for right ventricular outflow obstruction. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:373-80.
- 114) Blum U, Voshage G, Lammer J, et al. Endoluminal stent-graft for infrarenal abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 1997;336:13-20.
- 115) Blum U, Krumme B, Flügel P, et al. Treatment of ostial renal-artery stenoses with vascular endoprostheses after unsuccessful balloon angioplasty. *N Engl J Med* 1997;336:459-65.

- 116) Kuntz RE, Gibson CM, Nobuyoshi M, Baim DS. Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting and directional atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:15-25.
- 117) Gordon PC, Gibson CM, Cohen DJ, Carrozza JP, Kuntz RE, Baim DS. Mechanism of restenosis and redilation within coronary Stent: quantitative angiographic assessment. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1166-74.
- 118) Wilcox JN. Molecular biology: insight into the causes and prevention of restenosis after arterial intervention. *Am J Cardiol* 1993;72:p88E-95E.
- 119) Gertz SD, Gimble LW, Banai S, et al. Geometric remodeling is not the principal pathogenetic process in the restenosis after balloon angioplasty. Evidence from correlative angiographic-histomorphometric studies of atherosclerotic arteries in rabbits. *Circulation* 1994;90:3001-8.
- 120) Rogers C, Karnovsky MJ, Edelman ER. Inhibition of experimental neointimal hyperplasia and thrombosis depends on the type of vascular injury and the site of drug administration. *Circulation* 1993;88:1215-21.
- 121) Ikari Y, Hara K, Tamura T, Saeki F, Yamaguchi T. Luminal loss and site of restenosis after Palmaz-Schatz coronary Stent implantation. *Am J Cardiol* 1995;76:117-20.
- 122) Fontaine AB, Koelling K, Clay J, et al. Decreased platelet adherence of polymer-coated tantalum stents. *J Vasc Interv Radiol* 1994;5:567-72.
- 123) Holmes DR, Camrud AR, Jorgenson MA, Edwards WD, Schawartz RS. Polymeric stenting in the porcine coronary artery model: differential outcome of exogenous fibrin sleeves versus polyurethane-coated stents. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:525-31.
- 124) Alvarado R, Palmaz JC, Garcia OJ, Tio OF, Rees CR. Evaluation of polymer-coated balloon-expandable stents in bile ducts. *Radiology* 1989;170:975-8.
- 125) Nunes GL, Thomas CN, Hanson SR, et al. Inhibition of platelet-dependent thrombosis by local delivery of heparin with a hydrogel-coated balloon. *Circulation* 1995;92:1696-700.
- 126) van Beusekom HM, van der Giessen WJ, van Ingen Schenau D, et al. Synthetic polymers as an alternative to metal in stents? In vivo and mechanical behaviour of polyethylene-terephthalate. *Circulation* 1992;88(Suppl I):I-731.
- 127) Krepski WC, Bass A, Kelly AB, Marzec UM, Hanson SR, Harker LA. Heparin-resistant thrombus formation by endovascular stents in baboons. Interruption by a synthetic antithrombin. *Circulation* 1990;82:570-7.
- 128) Rogers C, Edelman ER. Endovascular stents design dictates experimental restenosis and thrombosis. *Circulation* 1995;91:2995-3001.
- 129) Morice MC, Zemour G, Benveniste E, et al. Intracoronary stenting without coumadin: one month results of a French multicenter study. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995;35:1-7.
- 130) Azrin MA, Mitchel JF, Fram DB, et al. Decreased platelet deposition and smooth muscle cell proliferation after intramural heparin delivery with hydrogel-coated balloon. *Circulation* 1994;90:431-41.

- 131)George PJ, Irving JD, Mantell BS, Rudd RM. Covered expandable metal Stent for recurrent tracheal obstruction. *Lancet* 1990;335:582-4.
- 132)Ruiz CE, Zhang HP, Douglas JT, Zuppan CW, Kean CJ. A novel method for treatment of abdominal aortic aneurysms using percutaneous implantation of a newly designed endovascular device. *Circulation* 1995;91:2470-7.
- 133)Jeske W, Lormeau JC, Callas D, et al. Antithrombin III affinity dependence on the anticoagulant, antiprotease and tissue factor pathway inhibitor actions of heparins. *Semin Thromb Hemost* 1995;21:193-200.
- 134)Pinhal MA, Walenga JM, Jeske W, et al. Antithrombotic agents stimulate the synthesis and modify the sulfation pattern of a heparan sulfate proteoglycan from endothelial cells. *Thromb Res* 1994;74:143-53.
- 135)Vairel EG. Biological activities of heparins, other than their antithrombotic action. *Ann Pharm Fr* 1994;52:81-8.
- 136)Ostergaard P, Nordfang O, Petersen LC, et al. Is tissue factor pathway inhibitor involved in the antithrombotic effects of heparins? Biochemical considerations. *Haemostasis* 1993;23(Suppl I):107-11.
- 137)Racanelli A, Fareed J. Neutralization of the antithrombotic effects of heparin and Fraxiparin by protamine sulfate. *Thromb Res* 1992;68:211-22.
- 138)Rhee RY, Donayre CE, Ouriel K, Neschis DG, Shortell CK. Low dose heparin therapy: in vitro verification of antithrombotic effect. *J Vasc Surg* 1991;14:628-34.
- 139)Gensini GF, Bonechi F, Gori AM, et al. Low-dose heparin as an antithrombotic agent. *Haemostasis* 1990;20(Suppl I):129-31.
- 140)Hoppensteadt DA, Jeske W, Fareed J, Bermes EW Jr. The role of tissue factor pathway inhibitor in the mediation of the antithrombotic actions of heparin and low-molecular-weight heparin. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995;6(Suppl I):S57-64.
- 141)Chesebro JH, Badimon JJ, Ortiz AF, Meyer BJ, Fuster V. Conjugative anti thrombotic therapy for thrombolysis in myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993;72:66G-74G.
- 142)Krupski WC, Bass A, Kelly AB, Hanson SR, Harker LA. Reduction in thrombus formation by placement of endovascular Stents at endarterectomy sites in baboon carotid arteries. *Circulation* 1991;84:1749-57.
- 143)Majerus PW, Broze GJ, Miletich JP, Tollefsen DM. Anticoagulants, thrombolytic, and antiplatelet drugs. In: Goodman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. 8th. ed. New York: Pergamon Press, 1990: pg 1311.
- 144)Fuster V, Verstraete M. Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis, and cardiovascular disease. In: Braunwald E, ed. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 5th. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997: pg 1809.

- 145)Fareed J, Walenga JM, Hoppensteadt D, Borris LC, Lassen MR. Experimental and clinical validation of the prophylactic antithrombotic effects of a low molecular weight heparin (enoxaparin). *Semin Thromb Hemost* 1991;17(Suppl 3):319-28.
- 146)Buchwald AB, Unterberg C, Nebendahl K, Grone HJ, Wiegand V. Low-molecular-weight heparin reduces neointimal proliferation after coronary Stent implantation in hypercholesterolemic minipigs. *Circulation* 1992;86:531-7.
- 147)Lambert TL, Dev V, Rechavia E, Forrester JS, Litvack F, Eigler NL. Localized arterial wall drug delivery from a polymer-coated removable metallic Stent. Kinetics, distribution, and bioactivity of forskolin. *Circulation* 1994;90:1003-11.
- 148)Dichek DA, Neville RF, Zwiebel JA, Freeman SM, Leon MB, Anderson WF. Seeding of intravascular stents with genetically engineered endothelial cells. *Circulation* 1989;80:1347-53.
- 149)de Scheerder IK, Wilczek KL, Verbeken EV, et al. Biocompatibility of polymer-coated oversized metallic stents implanted in normal porcine coronary artery. *Atherosclerosis* 1995;114:105-14.
- 150)Waksman R, Robinson KA, Crocker IR, et al. Intracoronary radiation before Stent implantation inhibits neointima formation in stented porcine coronary arteries. *Circulation* 1995;92:1383-6.
- 151)Carroll SM, White FC, Roth DM, Bloor CM. Heparin accelerates coronary collateral development in a porcine model of coronary artery occlusion. *Circulation* 1993;88:198-207.
- 152)Van Beusekom HM, Serruys PW, Van der Giessen WJ. Coronary Stent coating. *Coron Artery Dis* 1994;5:590-6.
- 153)Van der Giessen WJ, Slager CJ, Gussenhoven EJ, et al. Mechanical features and in vivo imaging of a polymer Stent. *Int J Card Imaging* 1993;9:219-26.
- 154)de Jaegere PP, de Feyter PJ, Van der Giessen WJ, Serruys PW. Endovascular stents: preliminary clinical results and future developments. *Clin Cardiol* 1993;16:369-78.
- 155)Barragan P, Sainsous J, Silvestri M, et al. Ticlopidine and subcutaneous heparin as an alternative regimen following coronary stenting. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994;32:133-8.
- 156)Van Belle E, McFadden EP, Lablanche JM, Bauters C, Hamon M, Bertrand ME. Two-pronged antiplatelet therapy with aspirin and ticlopidine without systemic anticoagulation: an alternative therapeutic strategy after bailout stent implantation. *Coron Artery Dis* 1995;6:341-5.
- 157)Consigny PM, Miller KT. Drug delivery into the arterial wall: a time-course study with use of a lipophilic dye. *J Vasc Interv Radiol* 1994;5:731-7.
- 158)Berk BC, Gordon JB, Alexander RW. Pharmacologic roles of heparin and glucocorticoids to prevent restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1991; 1991;17(6 Suppl B):111B-117B.
- 159)McCaffrey TA, Pomerantz KB, Sanborn TA, et al. Specific inhibition of eIF-5A and collagen hydroxylation by a single agent. Antiproliferative and fibrosuppressive effects on smooth muscle cells from human coronary arteries. *J Clin Invest* 1995;95:446-55.

- 160) Singh JP, Rothfuss KJ, Wiernicki TR, et al. Dipyridamole directly inhibits vascular smooth muscle cells proliferation in vitro and in vivo: implications in the treatment of restenosis after angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:665-71.
- 161) Lundergan CF, Foegh ML, Ramwell PW. Peptide inhibition of myointimal proliferation by angiopeptin, a somatostatin analogue. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17(6 Suppl B):132B-136B.
- 162) Muller DW, Ellis SG, Topol EJ. Colchicine and antineoplastic therapy for the prevention of restenosis after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 1991;17(6 Suppl B):126B-131B.
- 163) Burguess TL, Fisher EF, Ross SL, et al. The antiproliferative activity of c-myc and c-myc antisense oligonucleotides in smooth muscle cells is caused by a nonantisense mechanism. *Proc Natl Acad Sci* 1995;92:4051-5.
- 164) Hofling B, Gonschior P, Nikol S, et al. Pathophysiology and pathobiochemistry of restenosis. *Z Kardiol* 1994;83:313-8.
- 165) Voisard R, Seitzer U, Baur R, et al. Corticosteroid agents inhibits proliferation of smooth muscle cells from human atherosclerotic arteries in vitro. *Int J Cardiol* 1994;43:257-67.
- 166) Muller DW, Topol EJ, Abrams GD, Gallagher KP, Ellis SG. Intramural methotrexate therapy for the prevention of neointimal thickening after balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:460-6.
- 167) Kranzhofer R, Schirmer J, Schomig A, et al. Suppression of neointimal thickening and smooth muscle cell proliferation after arterial injury in the rat by inhibitors of Na(+) - H⁺ exchange. *Circ Res* 1993;73:264-8.
- 168) Munro E, Patel M, Chan P, et al. Effect of calcium channel blockers on the growth of human vascular smooth muscle cells derived from saphenous vein and vascular graft stenoses. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;23:779-84.
- 169) Preisack MB, Karsch KR. The paradigm of restenosis following percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1993;14 Suppl I:187-92.
- 170) Bettmann MA. Anticoagulation and restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1987;60:17B-19B.
- 171) Faxon DP, Spiro TE, Minor S, et al. Low molecular weight heparin in prevention of restenosis after angioplasty. Results of Enoxaparin Restenosis (ERA) Trial. *Circulation* 1994;90:908-14.
- 172) Gimple LW, Gertz SD, Haber HL, et al. Effect of chronic subcutaneous or intramural administration of heparin on femoral artery restenosis after balloon angioplasty in hypercholesterolemic rabbits. A quantitative angiographic and histopathological study. *Circulation* 1992;86:1536-46.
- 173) Faxon DP. Effect of high dose angiotensin-converting enzyme inhibition on restenosis: final results of the MARCATOR Study, a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of cilazapril. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:362-9.

- 174)Munro E, Patel M, Chan P, et al. Growth inhibition of human vascular smooth muscle cells by fenofibrate: a possible therapy for restenosis. *Cardiovasc Res* 1994;28:615-20.
- 175)Patel MK, Chan P, Betteridge LJ, Schachter M, Sever PS. Inhibition of human vascular smooth muscle cell proliferation by the novel multiple-action antihypertensive agent carvedilol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25:652-7.
- 176)Desmet W, Vrolix M, De Scheerder I, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with fosinopril sodium in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1994;89:385-92.
- 177)Voisard R, Dartsch PC, Seitzer U, et al. The in-vitro effect of antineoplastic agents on proliferative activity and cytoskeletal components of plaque-derived smooth muscle cells from human coronary arteries. *Coron Artery Dis* 1993;4:935-42.
- 178)Wilensky RL, March KL, Hathaway DR. Direct intraarterial wall injection of microparticles via a catheter: a potential drug delivery strategy following angioplasty. *Am Heart J* 1991;122:1136-40.
- 179)Zago AJ, Raudales JC, Finger CS, et al. Indicação de Stents em lesões calcificadas. *Rev Bras Cardiol Invasiva* 1997;1:24-28.
- 180)Teirstein PS, Massullo V, Jani S, et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997;336:1697-1703.
- 181)Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;335:1816-28.
- 182)Tashji AG, Kanesaka NT, Golik G. The Iris Stent. In: Serruys PW, Kutryk MJB, eds. *Handbook of Coronary Stents*. 2nd. ed. London: The Livery House, 1998: pg 235-241.
- 183)White CJ. The Wiktor and Wiktor i Stents. In: Serruys PW, Kutryk MJB, eds. *Handbook of Coronary Stents*. 2nd. ed. London: The Livery House, 1998: pg 31-44.
- 184)Faxon DP, ed. *Practical Angioplasty*. 1st. ed. New York: Raven Press, 1994.
- 185)Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, et al. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998;352:673-81.
- 186)Angelini P, Hernandez C, Ferguson JJ, et al. High-risk coronary angioplasty assisted by active hemoperfusion. A feasibility study. *Tex Heart Inst J* 1996;23(1):15-23.
- 187)Sivananthan MU, Rees MR, Browne TF, et al. Coronary angioplasty in high-risk patients with percutaneous cardiopulmonary support. *Eur Heart J* 1994;15(8):1057-62.
- 188)Leung WH. Coronary and circulatory support strategies for percutaneous transluminal coronary angioplasty in high-risk patients. *Am Heart J* 1993;125(6):1727-38.
- 189)Ellis SG, Myler RK, King SB, et al. Causes and correlates of death after unsupported coronary angioplasty: implications for use of angioplasty and advanced support techniques in high-risk settings. *Am J Cardiol* 1991;68(15):1447-51.
- 190)Lincoff AM, Popma JJ, Ellis SG, Vogel RA, Topol EJ. Percutaneous support devices for high-risk or complicated coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1991;17(3):770-80.

- 191) Vogel RA, Tomasso CL. Elective supported angioplasty: initial report of the National Registry. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990;20(1):22-6.
- 192) Voudris V, Marco J, Morice MC, Fajadet J, Royer T. "High-risk" percutaneous transluminal coronary angioplasty with preventive intra-aortic balloon counter pulsation. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990;19(3):160-4.
- 193) Tomasso CL. Management of high-risk coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1989;64(9):33E-37E.
- 194) Goldman AP, Hutt G, Wertheimer JH, Yazdanfar S, Nakhjavan FK. *Int J Cardiol* 1987;15:7-18.
- 195) Bertrand ME. Identification of intervention patients at increased risk. *Am Heart J* 1995;130(3 Pt2):647-50.
- 196) Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation. *N Engl J Med* 1994;330(14):956-61.
- 197) O'Keefe JH, Bailey WL, Rutherford BD, Hartzler GO. Primary angioplasty for acute myocardial infarction in 1,000 consecutive patients. Results in an unselected population and high-risk subgroups. *Am J Cardiol* 1993;72(19):107G-115G.
- 198) Morrison DA, Barbieri CC, Johnson R, et al. Salvage angioplasty: an alternative to high-risk surgery for unstable angina?. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1992;27(3):169-78.
- 199) Ellis SG, Topol EJ. Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty of high-risk angulated stenoses. *Am J Cardiol* 1990;66(12):932-7.
- 200) Kimmel SE, Berlin JA, Strom BL, Laskey WK. Development and validation of simplified predictive index for major complications in contemporary percutaneous transluminal coronary angioplasty practice. The Registry Committee of the Society for Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(4):931-8.
- 201) Morrison DA, Sacks J, Grover F, Hammermeister KE. Effectiveness of percutaneous transluminal coronary angioplasty for patients with medically refractory rest angina pectoris and high-risk of adverse outcomes with coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1995;75(4):237-40.
- 202) Percutaneous transluminal coronary angioplasty of the left main coronary artery in patients with rest angina. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994;33(2):103-7.
- 203) Lindsay J, Reddy VM, Pinnow EE, Little T, Pichard AD. Morbidity and mortality rates in elderly patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1994;128:697-702.
- 204) Thompson RC, Holmes DR, Gersh BJ, Bailey KR. Predicting early and intermediate-term outcome of coronary angioplasty in the elderly. *Circulation* 1993;88(4 Pt 1):1579-87.
- 205) Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91(4):979-89.
- 206) Arnold AM, Mick MJ, Piedmonte MR, Simpfendorfer C. Gender differences for coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1994;74(1):18-21.
- 207) Kindwall KE. Therapy for coronary heart disease in women. *Cardiovasc Clin* 1989;19(3):18-21.

- 208)Bedotto JB, Kahn JK, Rutherford BD, et al. Failed direct coronary angioplasty for acute myocardial infarction: in-hospital outcome and predictors of death. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:690-4.
- 209)Scott NA, Kelsey SF, Detre K, Cowley M, King SB. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in African-american patients (the National, Heart, Lung and Blood Institute 1985-1986 Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry). *Am J Cardiol* 1994;73(16):1141-6.
- 210)Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implication for patients selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. *Circulation* 1990;82(4):1193-202.
- 211)Tomasso CL, Vogel JH, Vogel RA. Coronary angioplasty in high-risk patients with left main coronary stenoses: results from the National Registry of Elective Supported Angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1992;25(3):169-73.
- 212)Airaksinen KE, Ikäheimo MJ, Linnaluoto M, Tahvanainen KU, Huikuri HV. Gender difference in autonomic and hemodynamic reactions to abrupt coronary occlusion. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(2):301-6.
- 213)Kowalchuk GJ, Siu SC, Lewis SM. Coronary artery disease in the octogenarian: angiographic spectrum and suitability for revascularization. *Am J Cardiol* 1990;66(19):1319-23.
- 214)Granger CB, Califf RM, Young S, et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(4):920-5.
- 215)Nanto S, Nishida K, Hirayama A, et al. Supported angioplasty with synchronized retroperfusion in high-risk patients with left main trunk or near left main trunk obstruction. *Am Heart J* 1993;125(2 Pt):301-9.
- 216)Lee TC, Laramie LA, Rutherford BD, et al. Emergency percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction in patients 70 years of age or older. *Am J Cardiol* 1990;66(7):663-7.
- 217)Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary Stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1999;32(3):584-9.
- 218)Chronos NAF, Robinson KA, King III SB, et al. Heparin coated Palmaz-Schatz stents are highly thrombo-resistant : a baboon A-V shunt study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27 (suppl A):904 (abstr).
- 219)Hardhammar PA, Van Beusekom H, Emanuelsson HV, et al. Reduction of thrombotic events using heparin-coated Palmaz-Schatz Stents in normal porcine coronary arteries. *Circulation* 1996;93:423-30.
- 220)Historical Overview. In: Kutryk MJB, Serruys PW, eds. *Coronary Stenting Current Perspectives*. 1st. ed. London: Martin Dunitz Ltd., The Livery House, 1999: pg 1-16.
- 221)Stents Currently Available. In: Kutryk MJB, Serruys PW, eds. *Coronary Stenting Current Perspectives*. 1st. ed. London: Martin Dunitz Ltd., The Livery House, 1999: pg 17-85.

- 222) Lincoff AM, Van der Giessen WJ, Schwartz RS, et al. Biodegradable and biostable polymers may both cause vigorous inflammatory responses when implanted in the porcine coronary artery. *J Am Coll Cardiol*, 1993;21(suppl A):179^a
- 223) Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC investigators. *N Engl J Med* 1994;330:956-61.
- 224) Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: The CAPTURE study. The CAPTURE investigators. *Lancet* 1997;349:1429-35.
- 225) Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILOG investigators. *N Engl J Med* 1997;336:1689-96.
- 226) Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. The EPISTENT investigators. *Lancet* 1998;352:87-92.
- 227) Mak K, Challapalli R, Eisenberg MJ, et al. Effect of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition on distal embolization during percutaneous revascularization of aortocoronary saphenous vein grafts. *Am J Cardiol* 1997;80:985-88.
- 228) Lincoff AM, Califf RM, Anderson KM, et al. Evidence of protection of death and myocardial infarction with platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by abciximab (c7E3 Fab) among patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:149-56.
- 229) International, randomized, controlled trial of lamifibam (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin or both in unstable angina. The PARAGON Investigators. *Circulation* 1998;97: 2386-95.
- 230) A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. The PRISM investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1498-505.
- 231) Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. The PRISM-PLUS study investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1488-97.
- 232) Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT investigators. *N Engl J Med* 1998;339:436-43.
- 233) Kalbfleisch SJ, McGillen MJ, Pinto IM, et al. Comparison of automated quantitative coronary angiography with caliper measurements of percent diameter stenosis. *Am J Cardiol* 1990;65:1181-4.
- 234) Yanagihara Y, Sugahara T, Fukunishi Y. Visual interpretation compared with caliper and computerized measurements in experimental vessel stenosis. *Acta Radiol* 1992;33:542-5.
- 235) Martinelli MJ, Deutsch E, Ferraro A, Bove AA. Comparison of angiographic center and local site analysis of PTCA results in a multicenter angioplasty-restenosis trial. The M Heart Group. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1992;27:8-13.

- 236)Katritsis D, Lythall DA, Cooper IC, Crowther A, Webb-Peploe MM. Assessment of coronary angioplasty: comparison of visual assessment, hand-held caliper measurement and automated digital quantitation. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1988;15:237-42.
- 237)Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis. Classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999;100:1872-8.
- 238)Bertrand OF, Sipehia R, Mongrain R, et al. Biocompatibility aspects of new stent technology. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:562-71.
- 239)Complications of coronary stenting. In: Kutryk MJB, Serruys PW, eds. *Coronary Stenting Current Perspectives*. 1st. ed. London: Martin Dunitz Ltd., The Livery House, 1999: pg 17-85.
- 240)Moussa I, Di Mario C, Reimers B, et al. Subacute stent thrombosis in the era of intravascular ultrasound-guided coronary stenting without anticoagulation: frequency, predictors and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:6-12.
- 241)Nakamura S, Hall P, Gaglione A, et al. High pressure assisted coronary stent implantation accomplished without intravascular ultrasound guidance and subsequent anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:21-7.
- 242)Fleser A, Leclerc G. The current status of stenting: pathobiology. *Trends Cardiovasc Med* 1997;7:24-28.
- 243)Van Belle E, Tio FO, Chen D, et al. Passivation of metallic stents after arterial gene transfer of phVEGH₁₆₅ inhibits thrombus formation and intimal thickening. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1371-9.
- 244)Isner JM. Vascular endothelial growth factor: gene therapy and therapeutics angiogenesis. *Am J Cardiol* 1998;82:63S-64S.
- 245)Van Bell E, Bauters C, Asahara T, Isner JM. Endothelial regrowth after arterial injury: from vascular repair to therapeutics. *Cardiovascular Research* 1998;38:54-68.
- 246)Escaned J, Goicolea J, Alfonso F, et al. Propensity and mechanism of restenosis in different coronary stent design. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1490-7.
- 247)Caramori PR; Eggers E; Casco J; et al. Ação do pentosam polisulfato ni hiperplasia da íntima após angioplastia: Modelo experimental em carótida de suínos. *Arq Bras Cardiol* 1995;65(SupII):36.
- 248)Ahn YK, Jeong MH, Kim JW, et al. Preventive effects of the heparin-coated stent on restenosis in the porcine model. *Cathet Cardiovasc Intervent* 1999;48:324-330.