

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CARDIOLOGIA  
E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

**LAZARO CLAUDOVINO GARCIA**

**EFEITO DA DEXAMETASONA VEICULADA POR  
STENT BIODIVYSIO DD PC SOBRE A HIPERPLASIA NEO-INTIMAL  
EM ARTÉRIA CORONÁRIA: UMA AVALIAÇÃO ULTRA-SONOGRÁFICA**

**PORTO ALEGRE,  
2006**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CARDIOLOGIA  
E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

**LAZARO CLAUDOVINO GARCIA**

**EFEITO DA DEXAMETASONA VEICULADA POR  
STENT BIODIVYSIO DD PC SOBRE A HIPERPLASIA NEO-INTIMAL  
EM ARTÉRIA CORONÁRIA: UMA AVALIAÇÃO ULTRA-SONOGRÁFICA**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Cardiologia.**

**Orientador: Alcides Zago**

**PORTO ALEGRE,  
2006**

## **Dedico este trabalho**

A meus pais.

A meus mestres.

À minha esposa Carmen, incansável companheira de todas as horas.

Aos meus filhos:

Raphael, que ao passar no vestibular de medicina tornou-se meu maior estímulo.

Thaís, pelo exemplo de perseverança e força.

Annelisa, pela tenacidade e responsabilidade

## Meus agradecimentos

Ao Prof. Dr. Alcides Zago,  
pela amizade, estímulo e esforço em trazer-me para concluir o curso de Mestrado em  
Cardiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

À Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Nadine Clausell,  
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares  
da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pela oportunidade de cursar o mestrado  
nessa tão respeitada universidade.

Ao Prof. Dr. Ronaldo Rocha Loures,  
que muito me ajudou com sua dedicação e esforço para iniciar o curso na U.F.P.

Ao Dr. Stefan da Costa Silveira,  
companheiro incansável de trabalho no dia a dia do Serviço de Hemodinâmica- Digicor da  
Santa Casa de Misericórdia de Curitiba.

Ao Dr. Paulo Roberto Corrêa Braga,  
médico responsável pelo atendimento clínico dos pacientes internados no Hospital.

Ao Dr. Alexandre Abizaid, Dr. Leandro Lasave e Dr. Dimytri Siqueira,  
do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pelo trabalho despendido na análise das fitas  
de ultra-som intracoronário.

Ao Dr. Fausto Feres,  
que mesmo à distância colaborou, com sua tese de Doutorado, na elaboração do roteiro e  
da configuração final deste trabalho.

Aos colegas médicos plantonistas  
nas diversas Unidades em que estiveram internados os pacientes.

Ao Dr. Paulo Ricardo Góes,  
médico residente responsável pela colheita dos dados clínicos dos pacientes.

Ao biólogo Marcio Garcia Laureano Leme,  
coordenador do estudo responsável pela randomização e armazenamento de dados.

Às enfermeiras e técnicos do Serviço de Hemodinâmica Digicor da Santa Casa,  
pelo incansável trabalho e carinho dedicados aos pacientes.

Aos colegas médicos plantonistas  
nas diversas unidades em que estiveram internados os pacientes.

Ao pessoal da secretaria  
que com sua dedicação e carinho sempre acolheram bem os pacientes.

Ao Luiz Marcos Borges  
que desde o início dos trabalhos foi o responsável pela digitação e incontáveis correções  
realizadas.

A todos os colegas que colaboraram com pacientes de suas clínicas.  
Seria tarefa das mais difíceis nominá-los sem incorrer na injustiça do esquecimento.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	9
1.1 OBJETIVOS .....	20
<b>2 CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	21
2.1 SELEÇÃO DE PACIENTES .....	21
2.2 DESENHO DO ESTUDO .....	23
2.3 CARACTERÍSTICAS DO BIOCOMPATIBLE BIODIVYSIO DRUG DELIVERY PC-STENT	24
2.4 PROCEDIMENTO E ASPECTOS TÉCNICOS DO IMPLANTE DO STENT .....	24
2.5 REESTUDO E AVALIAÇÃO TARDIA COM ULTRA-SOM INTRACORONÁRIO .....	27
2.6 ANÁLISE ULTRA-SONOGRÁFICA .....	28
2.7 DEFINIÇÕES DAS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS .....	28
2.8 OUTRAS DEFINIÇÕES .....	29
2.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	30
2.10 ASPECTOS ANGIOGRÁFICOS DOS PROCEDIMENTOS .....	30
<b>3 RESULTADOS</b> .....	32
3.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS .....	32
3.2 CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS .....	34
3.3 PROCEDIMENTO .....	34
3.4 RESULTADOS IMEDIATOS E TARDIOS .....	38
<b>4 DISCUSSÃO</b> .....	43
<b>5 CONCLUSÕES</b> .....	49
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	50
<b>ANEXO: TRADUÇÃO DA DISSERTAÇÃO EM INGLÊS</b> .....	57

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 -	MECANISMO DE ATUAÇÃO DAS DROGAS SIROLIMUS E PACLITAXEL .....	15
FIGURA 2-	SEQÜÊNCIA DO PROCESSO INFLAMATÓRIO E FORMAÇÃO DA LESÃO REESTENÓTICA .....	16
FIGURA 3	FLUXOGRAMA DO IMPLANTE .....	23
FIGURA 4 -	PREPARAÇÃO DO STENT COM DEXAMETASONA OU PLACEBO.....	26
FIGURA 5 -	FLUXOGRAMA NA AVALIAÇÃO TARDIA .....	27
FIGURA 6 -	HIPERPLASIA NEO-INTIMAL .....	30
FIGURA 7 -	AUSÊNCIA DE HIPERPLASIA NEO-INTIMAL .....	31

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	AVALIAÇÃO DA CONDIÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES NOS GRUPOS DO ESTUDO .....	32
TABELA 2 -	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES NOS GRUPOS DO ESTUDO	33
TABELA 3 -	AVALIAÇÃO ANGIOGRÁFICA DO VASO E TIPOS DE LESÃO NOS GRUPOS DO ESTUDO .....	34
TABELA 4	ASPECTOS TÉCNICOS DO PROCEDIMENTO NOS GRUPOS DE ESTUDO ..	35
TABELA 5 -	AVALIAÇÃO DA ANGIOGRAFIA CORONÁRIA QUANTITATIVA NOS GRUPOS DO ESTUDO .....	36
TABELA 6 -	NÚMERO DE PACIENTES REESTENOSADOS NO <i>FOLLOW UP</i> , NOS GRUPOS DO ESTUDO .....	36
TABELA 7 -	AVALIAÇÃO DA PERDA DO DIÂMETRO LUMINAL MÍNIMO ( <i>LATE LOSS</i> ) POR ANGIOGRAFIA CORONÁRIA QUANTITATIVA .....	37
TABELA 8 -	EVOLUÇÃO CLÍNICA DA ANGIOPLASTIA NOS GRUPOS DO ESTUDO, APÓS 6 MESES .....	38
TABELA 9 -	ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS VOLUMES INTRA-STENT APÓS O IMPLANTE, CONFORME DADOS OBTIDOS POR ULTRA-SOM .....	39
TABELA 10 -	ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS VOLUMES INTRA-STENT NO <i>FOLLOW UP</i> , COM BASE NOS DADOS OBTIDOS POR ULTRA-SOM .....	39
TABELA 11 -	ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS VOLUMES INTRA-STENT APÓS IMPLANTE E NO <i>FOLLOW UP</i> , CONFORME DADOS OBTIDOS POR ULTRA-SOM .....	40
TABELA 12 -	ESTATÍSTICA DESCRITIVA NAS ANÁLISES COMPLEMENTARES, POR ULTRA-SOM .....	41

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - AVALIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO DOS PACIENTES NOS GRUPOS DE ESTUDO .....	33
GRÁFICO 2 - REESTENOSE NO <i>FOLLOW UP</i> , NOS GRUPOS DO ESTUDO .....	36
GRÁFICO 3 - AVALIAÇÃO DA PERDA DO DIÂMETRO LUMINAL MÍNIMO ( <i>LATE LOSS</i> ) POR ANGIOGRAFIA CORONÁRIA QUANTITATIVA .....	37
GRÁFICO 4 - PERCENTUAL DE OBSTRUÇÃO NOS GRUPOS DO ESTUDO .....	40
GRÁFICO 5 - AVALIAÇÃO DO DIÂMETRO LUMINAL MÍNIMO ( <i>LATE LOSS</i> ) NA AVALIAÇÃO POR ULTRA-SOM .....	41
GRÁFICO 6 - AVALIAÇÃO DO DIÂMETRO LUMINAL INICIAL E DO VERIFICADO NO <i>FOLLOW UP</i> .....	43

## LISTA DE SIGLAS

AHI	Área de hiperplasia intimal
ALM	Área mínima da luz
AS	Área do stent
BENESTENT	Belgium Netherlands Stent Study
CCS	Canadian Cardiology Society
DA	Artéria descendente anterior
DLM	Diâmetro luminal mínimo
DLMFP	Diâmetro luminal mínimo no follow up
ELUTES	European Evolution of Paclitaxel Eluting Stent Trial
FDA	Food and Drug Administration
MEE	Área da membrana elástica externa
QCA	Análise quantitativa angiográfica
SIRIUS	SIRollmUS Eluting Stent
STRESS	North American Stent Restenosis Study
STRIDE	Study of Anti Restenosis with the Biodivysio Dexamethasone – Eluting Stent
TAXUS	pacliTAXel – eLUting Stent
TCA	Tempo de coagulação ativado

## RESUMO

GARCIA, L. C. **Efeito da dexametasona veiculada por Stent Biodivysio DD PC sobre a hiperplasia neo-intimal em artéria coronária: uma avaliação ultrasonográfica.** Porto Alegre, 2006. 55 f. Dissertação (Mestrado em Cardiologia) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

A reestenose ainda é o principal problema da angioplastia coronária, como ficou evidente nas revisões angiográficas dos primeiros procedimentos feitos por Gruntzig. Desde então se procura a solução. Várias drogas administradas por via sistêmica foram testadas, mas com nenhuma se obteve êxito. Aterectomia, angioplastia com raios laser e braquiterapia foram introduzidas com a expectativa de solução, mas o percentual de reestenose pouco foi alterado, e a braquiterapia – que mostrara resultados melhores – veio adicionar outras complicações, entre elas a estenose de bordos (reestenose em “papel de bala”) e trombose aguda. Os stents introduzidos nesse arsenal terapêutico reduziram acentuadamente o processo reestenótico mas não o extinguiram. Recentemente embebidos com as drogas sirolimus e paclitaxel, vem apresentando excelentes resultados quando comparados com as próteses comuns. Stents com essas características representam o mais recente e eficiente avanço na terapêutica da reestenose intra-stent. O objetivo desta pesquisa foi testar uma droga com grande potencial antiinflamatório, portanto com mecanismo de ação diferente, e verificar sua ação bloqueadora na formação da hiperplasia neo-intimal, fator esse responsável pela reestenose intra-stent. Fez-se uma pesquisa duplo-cega randomizada, para a qual se selecionou uma amostra com 133 indivíduos distribuídos em dois grupos, num dos quais 49 indivíduos receberam Stent Biodivysio DD PC Stent impregnado com dexametasona, enquanto 51 receberam o mesmo tipo de stent, porém embebido com soro fisiológico. Antes e depois dos implantes os indivíduos foram examinados com ultra-som intracoronário. Em um período de tempo que variou de 6 a 18 meses, os pacientes foram reestudados com angiografia e ultra-som, para comparação das variáveis ultra-sonográficas de interesse, principalmente o volume de hiperplasia neo-intimal e a percentagem de obstrução do stent nos dois grupos. Os pacientes que receberam stent embebido com dexametasona mostraram grau de hiperplasia neo-intimal menor do que aqueles que receberam stent sem a droga ( $23,78 \pm 23,48$  mediana 15,20 *versus*  $35,12 \pm 30,50$  mediana 27,75) ( $p=0,068$ ); o grau de obstrução intra-stent também foi menor no grupo da dexametasona ( $15,91 \pm 13,46$  mediana 13,02 *versus*  $22,13 \pm 14,62$  mediana 19,64) ( $p=0,024$ ). Contudo esses dados foram maiores do que os que vêm sendo obtidos com o sirolimus e paclitaxel, o que permite concluir que o stent Biodivysio DD PC embebido com dexametasona não diminui a formação de hiperplasia neo-intimal; diminui a porcentagem de volume de obstrução e não diminuiu a taxa de reestenose intra-stent.



## ABSTRACT

Garcia, L. C. **Effect of dexamethasone driven by Stent Biodivysio DD PC on neo-intimal coronary artery hyperplasia**: an ultrasonographic evaluation. Porto Alegre, 2006. 55 f. Dissertation (Master's Degree in Cardiology) - Federal University of Rio Grande do Sul.

Restenosis is still the main problem concerning coronary angioplasty, as evidenced in the reviews of the first procedures made by Gruntzig. Since that, a solution has been searched. Several drugs systemically administrated were tested but none of them produced any successful results. Atherectomy, angioplasty using laser beams and brachytherapy were introduced expecting to succeed but the restenosis rates were insignificantly changed. Brachytherapy, which showed better results, added other complications – among them the candy wrapper effect (edge effect) and acute thrombosis. The use of stents in this process as part of therapeutic arsenal reduced significantly the restenosis process but they did not finish it. The use of stents coated in Sirolimus and paclitaxel has been showing excellent results when compared to ordinary prostheses. Stents presenting these characteristics represent the latest and most efficient advance in intra-stent restenosis therapeutics. The aims of this research is testing a drug with great anti-inflammatory power, therefore with a different action mechanism, and verify its blocking action in neo-intimal hyperplasia formation, which is responsible for intra-stent restenosis. A double-blinded randomized research was conducted. A sample of 133 individuals was divided into two groups. One of these groups containing 49 patients received Biodivysio DD PC Stents coated in dexamethasone whereas the other 51 patients received the stents coated in physiological saline solution. The patients were examined before and after the interventions with the use of intra-coronary ultrasound. After a period varying between 6 to 18 months, the same patients were reexamined through angiography and ultrasound to compare ultrasonographic variables, especially neo-intimal hyperplasia and the rate of stent blocking in both groups. The patients who received stents coated in dexamethasone presented a lower level of neo-intimal hyperplasia compared to those who received the stents only coated in physiological saline solution ( $23.78 \pm 23.48$  median 15.20 *versus*  $35.12 \pm 30.50$  median 27.75 from the control group) ( $p=0.068$ ); the level of intra-stent blocking was also lower than the dexamethasone group ( $15.91 \pm 13.46$  median 13.02 *versus*  $22.13 \pm 14.62$  median 19.64 from the control group) ( $p=0.024$ ). However these figures were bigger than those collected from Sirolimus and paclitaxel coated stents, which permits us to draw a conclusion that Biodivysio DD PC stents coated in dexamethasone do not lower the formation of neo-intimal hyperplasia; it lowers the rate in blocking volume and do not lower intra-stent restenosis rate.

## 1 INTRODUÇÃO

A reestenose, o grande problema da angioplastia coronária, infelizmente não está totalmente resolvida. A preocupação é antiga, pois começou no fim da década de 70, logo depois de Gruntzig ter feito os primeiros procedimentos.

O uso de instrumentos protéticos dentro de vasos obstruídos por placas ateroscleróticas, algo parecido com os cateteres hoje amplamente utilizados, foi proposto pela primeira vez por Dotter et al. em 1964<sup>1</sup> – bem antes da introdução desse método por Gruntzig – com a finalidade de manter a permeabilidade arterial. Todavia, devido às enormes dificuldades técnicas e à limitação de material, não prosperou a idéia de incorporar ao arsenal terapêutico esse tipo de tratamento percutâneo de lesões obstrutivas arteriais ateroscleróticas. Em 1977 Gruntzig efetuou a primeira angioplastia transluminal coronária percutânea em seres humanos, usando cateteres com balões miniaturizados.<sup>2</sup> As lesões estenóticas tratadas naquela época eram extremamente simples quando comparadas com as de hoje. Elas eram concêntricas, proximais, não calcificadas e de pequena extensão.<sup>3</sup> Mesmo com esse perfil favorável, as revisões angiográficas daqueles primeiros procedimentos mostraram o que até hoje constitui o principal problema desse tipo de intervenção terapêutica – a reestenose.<sup>4</sup>

Apesar disso, o método evoluiu e muitos avanços tecnológicos, como o desenvolvimento de cateteres mais finos dotados de balões com baixo perfil, associados a guias metálicas dirigíveis, ampliaram as indicações do tratamento angioplástico.<sup>5</sup> Mesmo com o grande potencial do método, ou seja, o de revascularizar percutaneamente o miocárdio com cateter balão, algumas limitações relacionadas ao procedimento existem e têm sido exaustivamente pesquisadas. Dentre elas, a reestenose coronária, pela alta incidência e graves conseqüências, representa possivelmente o evento mais adverso na evolução tardia da angioplastia coronária.<sup>6</sup>

A reestenose é detectada de forma concreta pela cineangiocoronariografia quando se visualiza uma redução da luz arterial igual ou maior do que 50%. Costuma aparecer nos primeiros quatro meses e afeta 30 a 50% dos pacientes tratados com cateter balão convencional.<sup>7-10</sup> O advento dos stents reduziu esse

percentual para 18 a 30%,<sup>11-13</sup> um avanço sem dúvida, porém modesto para um tipo de intervenção tão promissor.

Palmaz e auxiliares introduziram, em 1985, o uso de stent montado em balão, inicialmente em artérias periféricas. Desde então Palmaz–Schatz, Puel e Sigwart<sup>14-15</sup> definitivamente consolidaram a aplicação do método tal como o conhecemos hoje.

O emprego do stent no tratamento da doença aterosclerótica coronária provocou o aparecimento de graves complicações, entre elas a trombose subaguda que, tratada mediante um vigoroso regime anticoagulante, provocava sérias complicações hemorrágicas aumentando o tempo de sangramento.<sup>16-17</sup>

O North American Stent Restenosis Study (STRESS)<sup>12</sup> e o Belgium Netherlands Stent Study (BENESTENT)<sup>13</sup>, publicados em 1994, após comparar separadamente o implante de stent de Palmaz–Chatz e a angioplastia com cateter balão convencional e demonstrar que efetivamente os stents eram capazes de reduzir as taxas de reestenose angiográfica, preconizaram seu uso como método terapêutico eficaz.

No final da década de 90, o uso de stent na intervenção coronária atingia 84%. Se, de um lado, esse método reduzia a reestenose, por impedir mecanicamente a retração elástica aguda e o remodelamento negativo do vaso, exigia, por outro, uma anticoagulação agressiva, que, mesmo assim, promovia 3,7% de trombose subaguda,<sup>12-13</sup> resultado esse muito próximo dos encontrados com angioplastia singela.

Com implante de stent guiado por ultra-som intracoronário e aplicação de altas pressões durante a liberação dessas endopróteses, mais a associação de terapêutica antiplaquetária com aspirina e ticlopidina (tienopiridínico), conseguiu-se dramática redução das taxas de trombose, comumente presentes com a terapêutica anticoagulante clássica.<sup>18</sup> Dentre os tienopiridínicos, prefere-se hoje em dia usar o clopidogrel, por sua boa tolerabilidade e baixa incidência de exantema subcutâneo e neutropenia.<sup>19</sup>

A imediata conseqüência da reestenose é a isquemia miocárdica, cujo tratamento sujeita o doente a novas intervenções para dessa forma evitar o advento das síndromes coronarianas agudas e o infarto do miocárdio. Três são os componentes fundamentais do processo reestenótico. O primeiro é a chamada “retração elástica aguda do vaso”, que ocorre imediatamente após ou até 24 horas depois de

uma angioplastia com cateter balão (reestenose). O outro é o “remodelamento geométrico negativo”, que se desenvolve tardiamente e produz uma reobstrução da luz arterial, fato esse comprovado pelo ultra-som intracoronário (USIC)<sup>20-21</sup> – método que permite a visualização direta das camadas íntima, média e adventícia da parede das artérias.<sup>21</sup> O terceiro componente é um tipo de estrutura diferente da placa aterosclerótica, universalmente conhecida como “hiperplasia neo-intimal”, produzida pela proliferação e migração das células musculares lisas com presença de fibroblastos e síntese de matriz extracelular.

Inicialmente, devido à impossibilidade de atuar sobre a retração elástica e o remodelamento negativo – componentes da reestenose –, todo o esforço foi direcionado para a procura de alguma droga ou instrumento que pudesse agir sobre a hiperplasia neo-intimal, suprimindo-a.

Foram então desenhados estudos randomizados com grupos controles, à procura de uma solução para o problema da reestenose. Várias drogas foram testadas por via sistêmica com o propósito de reduzir ou mesmo bloquear o processo. Os inibidores da enzima de conversão, como, por exemplo, o fosinopril<sup>22</sup> e o cilasapril<sup>23</sup>, nenhum efeito produziram sobre a reestenose e demais resultados clínicos em longo prazo. Redutores de colesterol, entre eles a lovastatina<sup>24</sup>, a fluvastatina<sup>25</sup>, a pravastatina<sup>26</sup>, não inibiram o processo reestenótico, mas funcionaram bem como hipolipemiantes. O esoprostenol – uma prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) administrada antes, durante e 36 horas depois da angioplastia coronária – foi incapaz de impedir ou reduzir os percentuais de reestenose.<sup>27</sup> O mesmo foi observado com os bloqueadores de canais de cálcio<sup>28-29</sup>, inibidores do tromboxane<sup>30</sup>, heparinas<sup>31</sup> e antiinflamatórios<sup>32</sup>.

A liberação sistêmica de drogas com o objetivo de impedir ou reduzir a reestenose não obteve sucesso. As grandes doses necessárias, sempre associadas a efeitos colaterais indesejáveis e baixas concentrações no sítio de atuação, contribuíram para o abandono dessa via. A injeção de drogas por meio de cateteres sobre a lesão também não prosperou porque, além de tornar o procedimento mais complexo, não permitia liberação adequada de dose do medicamento no local da injúria.<sup>33</sup>

Os stents intracoronários, a princípio usados para situações emergenciais, como oclusão aguda dos vasos e dissecação após angioplastia com cateter balão, tiveram sua aplicação ampliada, principalmente no combate à reestenose.

O implante de stent foi objeto de dois grandes estudos randomizados e multicêntricos (STRESS e BENESTENT), que compararam seus efeitos aos da angioplastia convencional com cateter balão, em pacientes com angina instável resultante de lesões estenosantes presentes na árvore coronariana.<sup>12-13</sup> Os resultados mostraram sua inequívoca superioridade (BENESTENT: 22% X 32%,  $p < 0,05$ ; STRESS: 31% x 42%,  $p < 0,05$ ) na redução da reestenose, ao evidenciarem a efetividade, a eficiência e a segurança do método.

Apesar do empenho e criatividade dos pesquisadores, a administração sistêmica de drogas não atingiu o objetivo para elas proposto, porque não foram conseguidas as concentrações necessárias para seus efeitos no sítio da lesão.

Com essa informação obtida pela experiência, o raciocínio lógico nos conduziria à idéia de que, se tais drogas atuassem no substrato bioquímico subjacente ao local “angioplastado”, poderiam exercer sua função e contribuir para a redução da reestenose. A concentração local adequada para esses efeitos não foi conseguida em função das altas doses requeridas e de prováveis efeitos colaterais insuportáveis.

Os stents, por atuarem sobre a retração elástica e o remodelamento arterial, funcionando como verdadeiros sustentáculos, contribuíram definitivamente para acentuada diminuição da reestenose, como comprovam os estudos BENESTENT e STRESS.

Na procura do stent ideal, isto é, daquele que oferecesse o máximo possível de hemocompatibilidade, desenvolveram-se vários materiais e revestimentos e procurou-se o melhor arranjo na disposição espacial da estrutura metálica, com o objetivo de reduzir a incidência da reestenose. Esse objetivo, porém, não foi alcançado, apesar da boa hemocompatibilidade obtida com endopróteses revestidas com carbofilm<sup>34</sup>, ouro<sup>35</sup> e fosforilcolina<sup>36</sup>.

Sabe-se, pela experiência já adquirida na prática e pelo conhecimento dos resultados de vários experimentos, que quanto maior for o diâmetro luminal mínimo obtido na intervenção, menor será o grau de reestenose.

Com base nesse princípio, procurou-se desenvolver dispositivos que mecanicamente reduzissem o volume da placa. Foram então introduzidas as atrectomias direcional<sup>37-38</sup> e rotacional<sup>39</sup> e também a angioplastia com raios laser<sup>40</sup>. Todas essas técnicas, aparentemente tão promissoras, não lograram o efeito tão esperado, que era o de reduzir, de forma evidente, o processo reestenótico.

Na década de 90, uma modalidade denominada braquiterapia foi introduzida no arsenal terapêutico para combater a reestenose. Com esse objetivo,<sup>41-42</sup> aplicações radioativas de fontes diversas foram testadas em casos de reestenose pós-balão e reestenose intra-stent. Apesar de reduzirem a reestenose, principalmente em diabéticos, tais aplicações apresentaram duas importantes complicações: este-nose nos bordos do stent (efeito “papel de bala”) e trombose tardia. Esses efeitos adversos associados à complexidade do método têm desencorajado seu uso.

Mais recentemente, foram desenvolvidos stents cobertos por uma plataforma com capacidade de reter e liberar medicamentos após o implante. Essa engenhosa idéia foi fundamentada no conhecimento de como se comportam os stents conven-cionais perante a reestenose. É sabido que os stents convencionais funcionam meramente como um sustentáculo que impede a retração elástica e o remodela-mento arterial negativo, sem, contudo, impedir as respostas proliferativas desenca-deadas pela injúria no processo angioplástico. Stents impregnados com drogas possibilitariam uma liberação local, com adequadas concentrações, sem os incon-venientes das superdosagens por via sistêmica; e, ao mesmo tempo, neutralizariam os dois outros componentes da reestenose – a retração elástica e o remodelamento negativo. A concepção de um stent com essas características seria o dispositivo ideal capaz de atacar a reestenose em cada um de seus componentes básicos.

A primeira droga utilizada para impregnar stents devidamente revestidos por polímeros adsorventes foi o sirolimus. Trata-se de um antibiótico macrolídeo, com potentes propriedades imunossupressoras, antifúngicas e antiproliferativas, produ-zido pelo *Streptomyces hygroscopicus*, um actinomiceto encontrado no solo. Usado para impedir rejeição em transplantes renais, tem porém limitações para uso sistêmico por apresentar efeitos colaterais, como hiperlipidemia e trombocitopenia.<sup>43</sup> O polímero que reveste tais stents funciona como reservatório de sirolimus e, conforme seja a sua disposição em camadas, libera a droga gradualmente, de forma rápida ou lenta.

O sirolimus, também conhecido como rapamicina, foi desenvolvido pelo laboratório Wyeth – Ayerst, PA, USA, e aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) dos Estados Unidos da América em setembro de 1999, inicialmente para prevenir rejeição em transplante renal. Atua no ciclo celular inibindo a progressão da fase G1 para S e se liga a proteínas citosólicas específicas, chamadas imunofilinas. O complexo assim formado une-se, por sua vez, a uma proteína reguladora específica do ciclo celular chamada mTOR, desativando-a. A

desativação da mTOR impede a proliferação das células T, bloqueando, dessa forma, a progressão do ciclo celular da fase G1 para S. Ficou comprovado, *in vitro*, que o sirolimus impede a proliferação das células musculares lisas tanto em ratos como em seres humanos.<sup>44-45</sup> Após estudos pré-clínicos em modelos animais, com emprego de stents recobertos com rapamicina<sup>46</sup>, foram iniciados os estudos em seres humanos.

O estudo piloto realizado em São Paulo em 2000 e publicado em 2001 analisou uma amostra de 45 pacientes, 15 dos quais receberam stents com sirolimus de liberação lenta e outros 15 sirolimus de liberação rápida. Comparados com o grupo controle, não se constatou reestenose no interior dos stents nem em seus bordos (diâmetro de estenose  $\leq 50\%$ ), como também não se observou hiperplasia neo-intimal.<sup>47</sup>

No estudo RAVEL, cuja amostra foi constituída de 238 pacientes, não se observou reestenose no grupo que recebeu stent com sirolimus (rapamicina), comparado com 26% de reestenose no grupo que recebeu stent sem a droga (grupo controle).<sup>48</sup> Esses excelentes resultados tiveram grande repercussão na comunidade científica e no meio médico de forma geral.

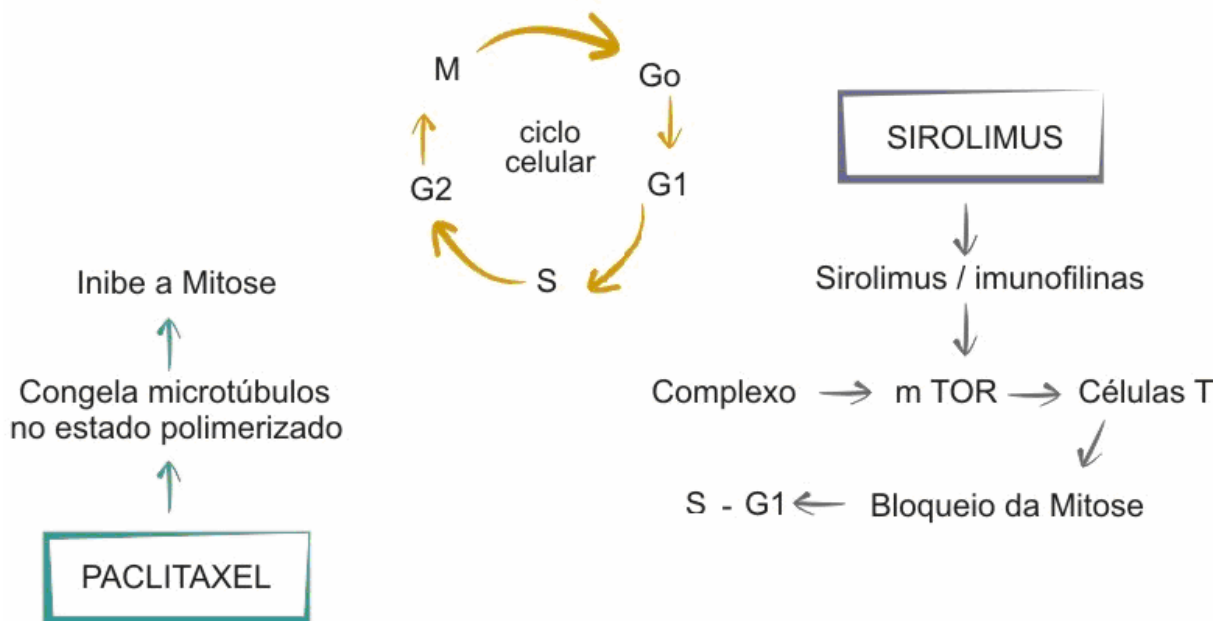
Crítérios de inclusão mais abrangentes foram aplicados na amostra do estudo SIRIUS (SIRollmUS Eluting Stent in the Novo Native Coronary Lesions), constituída por um grupo de 1 101 pacientes, randomizados cegamente em dois braços. Os pacientes que receberam stents impregnados com sirolimus mostraram aos 9 meses um índice de reestenose de 8,9% contra o de 36,3% ( $p < 0,001$ ) obtido no grupo controle. Apesar dos números obtidos, esses resultados foram especialmente significativos porque a amostra, mais abrangente, foi constituída por pacientes com risco maior de reestenose – indivíduos diabéticos; multiarteriais; com lesões mais complexas; portadores de stents comuns anteriormente implantados. O índice de revascularização do vaso alvo foi reduzido de 16,6% no grupo controle para 4,1% ( $p < 0,001$ ) no braço sirolimus.<sup>49</sup> Com esses resultados, o FDA aprovou o uso clínico desses stents nos EUA.

O paclitaxel é uma substância obtida da casca de uma árvore originária do Pacífico, botanicamente catalogada como *Taxus brevifolia* e conhecida popularmente como teixo. Atua sobre os microtúbulos estabilizando-os (na verdade, congelando-os) no estado polimerizado, inibindo dessa forma a mitose celular (figura 1).

FIGURA 1

## MECANISMO DE ATUAÇÃO DAS DROGAS SIROLIMUS E PACLITAXEL

Inibição da Proliferação e Migração  
das Células Musculares Lisas



É um agente antineoplásico usado no tratamento do câncer de ovário. Ao inibir com esse mecanismo a divisão celular, interrompe a proliferação, inibe a motilidade, a ativação, processos secretórios e o sinal de transdução. O paclitaxel é incorporado a uma plataforma que reveste os stents e pode liberá-los de forma rápida ou lenta, conforme sua disposição. Todos os ensaios clínicos em que se compararam grupo de pacientes tratados com paclitaxel e grupo controle mostraram no primeiro redução significativa da reestenose. Aos 12 meses após o implante, o pacliTAXel – elUting Stent (TAXUS I) não mostrou reestenose (0% x 10%)<sup>50</sup>; os maiores efeitos cardíacos adversos foram consideravelmente reduzidos (3% x 10%) e se mantiveram por 24 meses. O TAXUS II<sup>51</sup> confirmou a redução da reestenose (4,7% x 19%). Resultados semelhantes foram observados no European Evolution of Paclitaxel Eluting Stent Trial (ELUTES).

O TAXUS IV e o TAXUS V definitivamente demonstraram a eficácia do paclitaxel como redutor da reestenose ao inibir a hiperplasia neo-intimal.<sup>52-53</sup> Os trabalhos publicados não relatam casos de trombose subaguda, aquela que pode ocorrer geralmente entre 48 horas e 2 semanas após implante de stent, nem reeste-



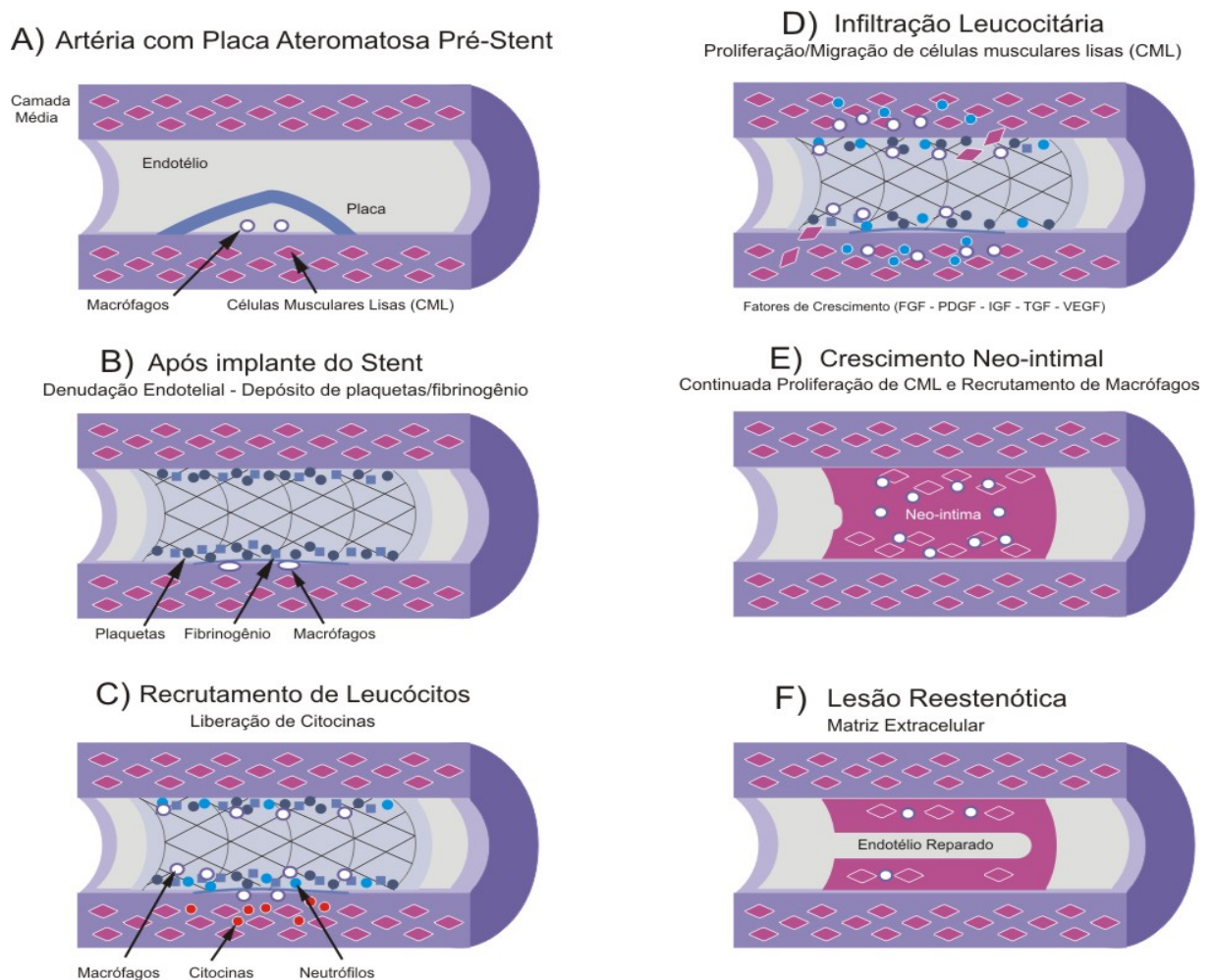
nose nos bordos. Todavia citam casos de trombose tardia naqueles pacientes que deixaram de tomar os medicamentos antiagregantes plaquetários.

Algumas alterações têm inquietado os pesquisadores, como o aparecimento de inflamação na íntima com o emprego de altas doses da droga.

Já se explanou em outra parte desta dissertação que a reestenose apresenta três componentes, entre eles a hiperplasia neo-intimal. Enquanto o emprego de stent resolveu o remodelamento negativo e a retração elástica, a ação de medicamentos veiculados por plataformas aderidas aos stents inibiu a hiperplasia neo-intimal.

As principais drogas comumente usadas hoje em dia têm fundamentalmente ação antiproliferativa. Ocorre que na formação da hiperplasia neo-intimal, além da proliferação, existe também um componente inflamatório importante que não pode ser desprezado (figura 2).

FIGURA 2 - SEQÜÊNCIA DO PROCESSO INFLAMATÓRIO E FORMAÇÃO DA LESÃO REESTENÓTICA



Durante o procedimento angioplástico, a ação dos cateteres balões associados ao implante de stent, que ocorre na seqüência, sempre provoca uma injúria que, somada ao processo inflamatório, desencadeia uma reação que se expressa como hiperplasia neo-intimal. A injúria na parede vascular provocada pelo stent é complexa. A conseqüência imediata do implante de uma estrutura metálica é a ativação das plaquetas e da cascata da coagulação. Segue-se a adesão e a subsequente migração de células inflamatórias concentradas nas hastes dos stents, da luz arterial para dentro da camada íntima da artéria. Finalmente ocorre nas camadas média e neo-íntima do vaso uma proliferação das células musculares lisas, que começa pelo quinto dia e se estende até ao redor do vigésimo dia.<sup>54</sup>

Foi demonstrado em modelos animais que tanto a injúria física como a reação inflamatória são capazes, de forma independente, de desencadear processo hiperplásico. Embora intimamente relacionadas, sua ação conjunta sobre a formação neo-intimal é menor do que o somatório das ações individuais, mas maior do que cada efeito analisado isoladamente.<sup>55</sup> Fragmentos teciduais retirados, através de aterectomia, de stents reestenosados localizados em artérias periféricas de dez pacientes mostraram infiltrados inflamatórios compostos por macrófagos e leucócitos, somados a extensa proliferação de células musculares lisas e trombos organizados.

A base de sustentação para o papel da inflamação na formação neo-intimal foi extraída de experimentos em modelos de reestenose nos quais drogas imunossupressoras foram testadas. Em ratos, a aplicação de dexametasona na adventícia causou marcada inibição da proliferação neo-intimal, após injúria provocada pela insuflação de cateter balão.<sup>56</sup>

Como se sabe, a terapêutica sistêmica, com sua variedade de agentes, foi investigada e empregada em uma época em que os stents não estavam disponíveis ou ainda não eram amplamente usados. Parece compreensivelmente ilógico que se usem doses sistêmicas de um medicamento quando somente uma pequena área da parede arterial (em que existe a estenose) necessita da terapêutica. Nessa condição

o paciente é desnecessariamente exposto a efeitos colaterais indesejáveis. Já a liberação da droga no local da atuação impede o aparecimento desses efeitos. Isso sucede porque quantidades extremamente menores são necessárias para uma liberação adequada. O sirolimus e o paclitaxel, já discutidos em outra parte desta explanação, mostraram a eficiência dessa abordagem.

A dexametasona, um glicocorticóide amplamente usado na terapêutica médica, é administrado pelas vias sistêmica e cutânea. Seu uso pela via sistêmica, condição já amplamente discutida, gera a necessidade de maior quantidade de medicamento para atingir níveis que permitam eficaz ação terapêutica no alvo desejado.

A dexametasona é um glicocorticóide derivado da hidrocortisona, com ação glicocorticóide trinta vezes maior e atividade mineralocorticóide quase nula. Como na formação da hiperplasia neo-intimal participa o processo inflamatório, é possível admitir que essa enorme capacidade antiinflamatória da dexametasona possa bloquear a inflamação e, dessa forma, pelo menos inibir a hiperplasia neo-intimal e desarticular o desencadeamento da reestenose.

A dexametasona, além de ser um efetivo antiinflamatório em baixas concentrações, possui também propriedades imunossupressoras que agem, em parte, inibindo a liberação de citocinas.

A meia vida biológica da dexametasona no plasma é de aproximadamente 190 minutos. Sua ligação com proteínas plasmáticas é bastante baixa. É excretada do organismo pela urina. Além de inibir a liberação de citocinas, a dexametasona, no exercício de sua atividade antiinflamatória, age inibindo a atividade pirogênica da prostaglandina F<sub>2a</sub> e também da fosfolipase A<sub>2</sub>, uma potente enzima pró-inflamatória que estimula os macrófagos de ovelhas e coelhos.<sup>57</sup>

Os vasos sanguíneos normais são estruturas complexas constituídas, entre outras, por células endoteliais, células musculares lisas, fibroblastos, neurônios e macrófagos. Nos vasos de um adulto normal, as células musculares lisas estão predominantemente pouco ativas (Go), em um estado proliferativo menor do que 0,4% por dia.<sup>58</sup> Nos vasos ateroscleróticos a arquitetura arterial é diferente: a função endotelial está deficiente, há uma vasorreatividade alterada das células musculares lisas e aumento do número de células inflamatórias.

Os glicocorticóides podem, *in vitro*, inibir em 70-80% a proliferação de células musculares lisas.<sup>59-60</sup> Um dos mecanismos propostos foi a inibição da síntese de proteínas, resultante da diminuição da síntese de RNA. A continuada administração de dexametasona ou hidrocortisona através de polímeros colocados sobre a adventícia das artérias reduziu a hiperplasia neo-intimal em modelos de reestenose testados em coelhos e ratos.

Embora tenham sido promissores os resultados obtidos com a dexametasona, *in vitro* e em modelos animais, alguns experimentos clínicos com seres humanos não mostraram os efeitos esperados;<sup>61-63</sup> o fracasso em reduzir a reestenose foi atribuído a um insuficiente efeito da droga no sítio de atuação. Já o tratamento sistêmico com prednisona foi efetivo na redução de eventos clínicos após implante de stents em pacientes selecionados com proteína C reativa elevada.<sup>64</sup> Ressalte-se que em nenhum desses estudos clínicos mencionados o corticóide foi administrado diretamente, a partir do próprio stent, através de um polímero ou plataforma liberadora.

Um estudo piloto, empregando stents revestidos com fosforilcolina impregnados com doses baixas de dexametasona (0,44 mg/mm<sup>2</sup>) [(Study of Anti-Restehosis with the Biodivysio Dexamethasone – Eluting Stent (STRIDE)]<sup>65</sup> mostrou uma taxa de reestenose de 13,3%. Apesar desse resultado, pacientes com alto potencial de desenvolver reestenose, como os diabéticos, por exemplo, foram excluídos da amostra, o que deve ter de alguma forma afetado os resultados. Outro estudo aberto e realizado em um único centro, publicado em 2004 (Evaluation of a High – Dose Dexamethasone – Eluting Stent)<sup>66</sup> mostrou a altíssima taxa de reestenose de 31%, numa amostra constituída por apenas trinta pacientes, sem randomização e grupo controle.

Diante de tais resultados encontrados na literatura, desenhou-se para a presente dissertação um estudo sobre a eficácia da dexametasona na redução da reestenose. A amostra selecionada, por ser abrangente, possibilitou um ensaio clínico com as variáveis de interesse, como volume de hiperplasia neo-intimal veiculada pelo stent Biodivysio DD PC, grau de estenose, diâmetro luminal mínimo e perda tardia, as quais em todos os pacientes foram avaliadas com ultra-som intracoronário pré-, pós-procedimento e de 6 a 12 meses depois. Pela abrangência

da amostra, espera-se que os resultados evidenciem a eficácia ou não da dexametasona em pacientes do dia a dia (mundo real), em estudo controlado, duplo-cego e randomizado.

## 1.1 OBJETIVOS

O objetivo primário desta pesquisa é verificar o efeito da dexametasona sobre a hiperplasia neo-intimal. Teria essa droga, como potente antiinflamatório que é, condição de inibir a hiperplasia, ao interferir no processo inflamatório que compõe a injúria produzida pela ação do cateter balão e do implante do stent? Uma resposta positiva ou negativa será obtida com o resultado deste estudo.

O objetivo secundário é mensurar e comparar o grau percentual do volume de obstrução intra-stent entre os dois grupos.

## 2 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Entre setembro de 2002 e outubro de 2005, no Hospital da Irmandade da Santa Casa de Curitiba, 133 indivíduos foram submetidos a tratamento angioplástico com implante de stents (Biodivysio DD PC Stent) impregnados ou não com dexametasona.

Os pacientes foram distribuídos em dois grupos, cegamente randomizados, conforme programa denominado Freeware, de distribuição e uso gratuito na Internet. Dessa amostra, um dos grupos denominado controle, constituído por 70 pacientes recebeu o mesmo tipo de stent, mas com plataforma de fosforilcolina impregnada com placebo (soro fisiológico).

### 2.1 SELEÇÃO DE PACIENTES

A amostra foi retirada de uma população de indivíduos que durante o período procuraram o Serviço de Hemodinâmica da Santa Casa para cateterismo cardíaco diagnóstico.

Foram incluídos no estudo indivíduos de ambos os sexos, diabéticos e não diabéticos, dislipidêmicos, hipertensos, com história ou não de infarto do miocárdio prévio, com idade entre 30 e 80 anos. Fizeram também parte da amostra pacientes cirurgicamente revascularizados ou submetidos a angioplastia no vaso alvo ou outro. Deveriam, além de apresentar angina instável ou estável e teste isquêmico positivo para isquemia miocárdica, ser portadores de lesões estenóticas iguais ou superiores a 60% e menores do que 100% na cineangiocoronariografia diagnóstica, graduadas por estimativa visual e localizadas nos terços médio-proximais dos três vasos coronários principais (artéria descendente anterior, circunflexa, coronária direita) ou ramo diagonal que fosse expressivo. As lesões na coronária direita deveriam estar situadas antes da origem do ramo descendente posterior. O diâmetro dos vasos teria de variar entre 2,5 e 4,0 mm e as lesões não poderiam ultrapassar os 20 mm de extensão.

Foram excluídos: os pacientes com diátese hemorrágica, coagulopatia, sangramento gastrointestinal e aqueles com intolerância à aspirina, ticlopidina, clopidogrel, aço inoxidável e heparina; pacientes com infarto agudo do miocárdio,

lesão de tronco maior do que 50%, lesões ostiais com óstios de ramos inclusos, fração de ejeção global menor do que 30%; os portadores de insuficiência cardíaca congestiva, neoplasia ou que tivessem expectativa de vida limitada (menor do que 1 ano). Também foram excluídos pacientes com lesões em enxertos aortocoronários, anastomose mamário-coronária e excessiva tortuosidade vascular. Mas o critério fundamental de exclusão, este aplicado no momento do procedimento, foi o diâmetro arterial abaixo de 2,5 mm ou acima de 4,0 mm, ambos fornecidos pelo ultra-som intracoronário (ver quadro a seguir).

#### CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

<b>INCLUSÃO</b>
1) Homens ou mulheres, diabéticos e não diabéticos com idade entre 30 e 80 anos 2) Lesão com percentagem igual ou superior a 60% e menor que 100% situada no terço médio proximal da descendente anterior, circunflexa, coronária direita ou diagonal expressivo e com diâmetro entre 2,5 e 4 mm e comprimento máximo de 20 mm 3) Evidência de isquemia comprovada por teste isquêmico; angina estável e instável 4) Candidato aceitável para cirurgia cardíaca 5) Consentimento informado por escrito e compromisso de retorno no follow up de seis meses para reestudo
<b>EXCLUSÃO</b>
1) Intolerância a aspirina, ticlopidina, clopidogrel, ácido inoxidável; contra-indicação para uso de stent 2) História de diátese hemorrágica 3) Infarto agudo do miocárdio em evolução ou história de AVC ou ataque isquêmico transitório nos últimos dozes meses; insuficiência renal aguda ou crônica 4) Insuficiência cardíaca congestiva, neoplasia ou expectativa de vida limitada (menos de 1 ano) 5) Lesão de tronco, ostial e lesão de tronco não protegido 6) Revascularização com lesão reestenótica em ponte de safena, em anastomose mamário-coronária ou em enxerto radial 7) Lesão reestenótica intra-stent ou em vaso com excessiva tortuosidade, que prejudique implante de stent; lesão em que USIC demonstre diâmetro luminal mínimo superior a 4 mm ou menor do que 2,5 mm 8) Mulheres grávidas ou com gravidez confirmada

Previamente ao consentimento assinado, antes dos procedimentos, por todos os pacientes participantes da amostra, foi-lhes fornecido formulário aprovado pelo Conselho de Ética da Pontifícia Universidade Católica do Paraná com todas as informações e detalhes da pesquisa, como riscos e seguimento tardio.

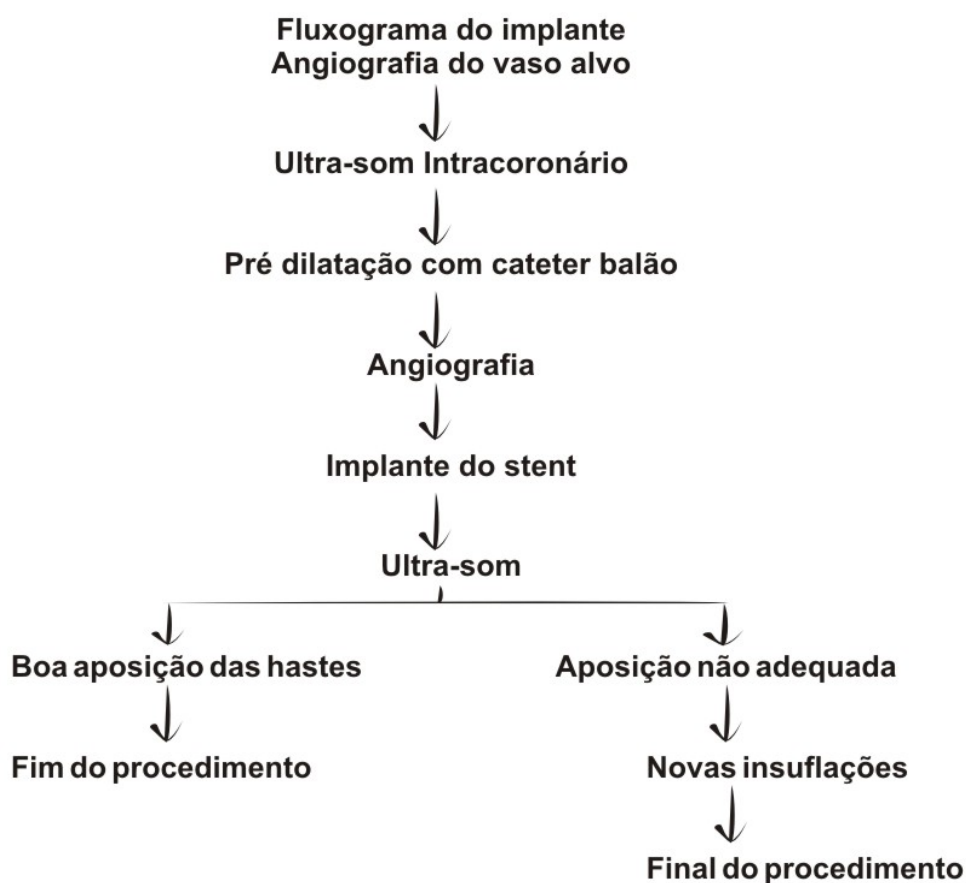
## 2.2 DESENHO DO ESTUDO

Preenchidos os critérios de seleção, os pacientes foram internados e preparados para o procedimento.

O desenho do estudo aplicado nesta pesquisa foi do tipo explanatório observacional. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, com controle duplo-cego, em que se procurou saber o efeito da dexametasona sobre a hiperplasia neo-intimal, uma das condições que provoca a diminuição do lúmen arterial no segmento intra-stent (reestenose).

O vaso alvo, em cada procedimento, foi avaliado por ultra-som intracoronário antes e depois do implante do stent (figura 3). Dessa forma, foi possível escolher a prótese com diâmetro e comprimento adequados aos parâmetros ultra-sonográficos. As variáveis mensuradas com ultra-som intracoronário foram comparadas com aquelas obtidas no *follow up* e avaliadas pelos hemodinamicistas, sem conhecimento da randomização, na Seção de Angioplastia Coronária do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia em São Paulo.

FIGURA 3





### 2.3 CARACTERÍSTICAS DO BIOCOMPATIBLE BIODIVYSIO DRUG DELIVERY PC-STENT

O Biodivysio DD Pc Stent é uma prótese revestida por uma camada de fosforilcolina. Esse polímero, por ser inerte e por isso capaz de armazenar drogas, tem a propriedade de absorvê-las e liberá-las de forma controlada. O princípio do armazenamento de droga nessa plataforma resultou de investigação com diferentes medicamentos, entre os quais a angiopeptina (inibidor do fator de crescimento), a heparina (anticoagulante), a dexametasona (antiinflamatório) e o paclitaxel (agente antiproliferativo).

O stent recoberto com fosforilcolina capta a dexametasona ao ser imerso em uma solução da droga. Estudos de imersão do stent em soluções desse fármaco mostraram que ao redor de 5 minutos toda a droga é absorvida. A quantidade de dexametasona que embebe o stent depende da sua concentração na solução e do volume da fosforilcolina que recobre a endoprótese (stent). A liberação desse agente farmacológico na parede arterial é feita por difusão. A dexametasona utilizada no estudo foi manipulada pelo laboratório Formédica e armazenada em frascos identificados (sem conhecimento dos hemodinamicistas operadores) com solução de 15 mg/ml da droga. Essa concentração permitiu uma distribuição uniforme de 45 mg do medicamento por milímetro quadrado do stent.

### 2.4 PROCEDIMENTO E ASPECTOS TÉCNICOS DO IMPLANTE DO STENT

Os indivíduos selecionados, conforme critérios já descritos, foram submetidos a avaliação clínica de rotina. Eletrocardiograma foi registrado antes, depois do procedimento e na alta hospitalar. Outros registros foram feitos no 30º dia, por ocasião do reestudo e após o 6º mês. Análises sanguíneas, como hematócrito, hemoglobina, CK e CKMB, plaquetas, creatinina e glicose, foram também efetuadas antes e após cada procedimento. As enzimas cardíacas foram dosadas 12 horas depois da intervenção.

Antes do procedimento, todos os pacientes receberam 200 mg diários de aspirina e 250 mg de ticlopidina em duas tomadas; no caso deste tienopiridínico, sua ingestão foi iniciada, no mínimo, com quatro dias de antecedência antes do internamento. Durante a intervenção, administrou-se heparina na dose de 80 a 100 UI/kg

de peso, para manter o TCA em torno de 250 segundos. A aspirina continuou sendo administrada indefinidamente e a ticlopidina foi suspensa depois do 30º dia. Em nenhum caso foi usado o inibidor do receptor da glicoproteína IIb/IIIa (REOPRO®).

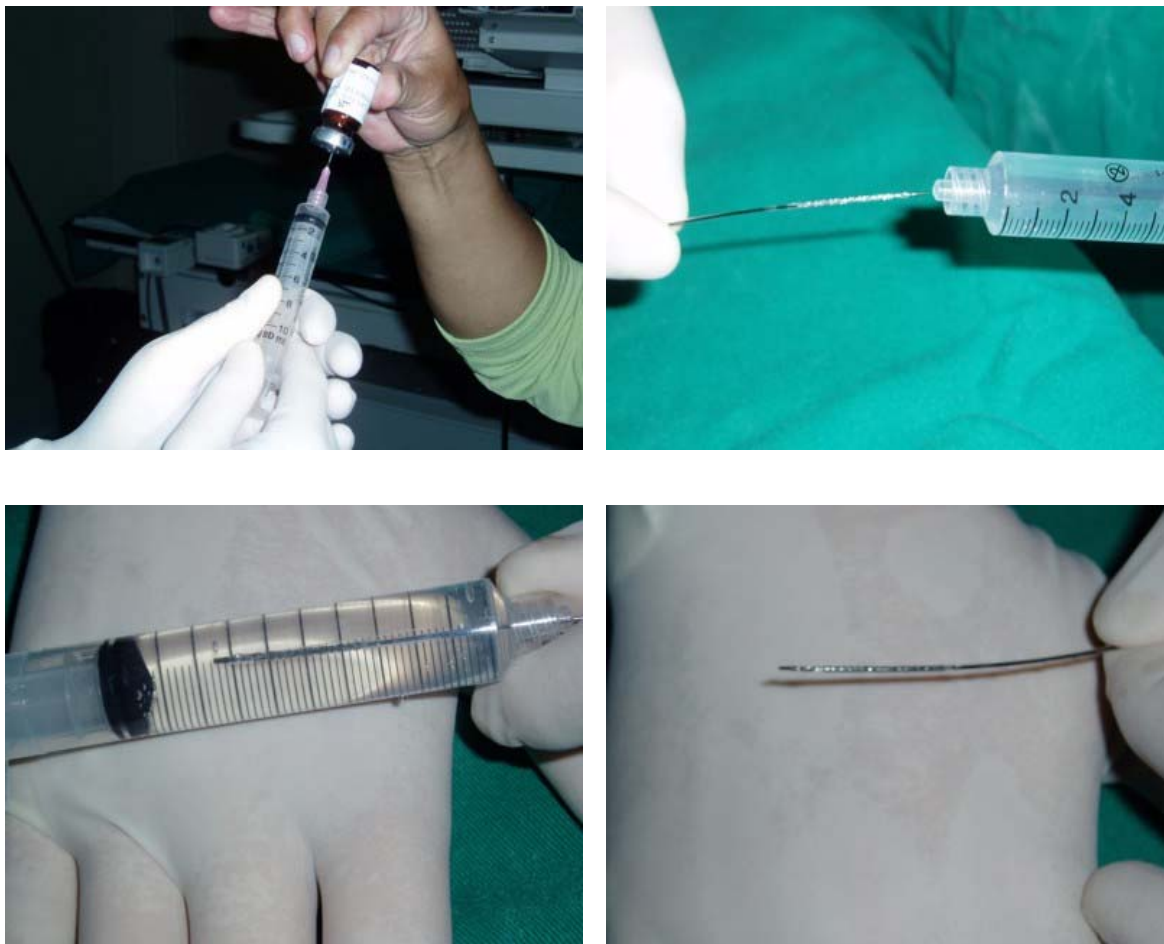
Todos os procedimentos foram realizados por via femoral, segundo a técnica de Seldinger. Seguiram-se os passos técnicos para obtenção do implante ótimo dos stents<sup>18</sup> empregando-se um cateter terapêutico 07F.

Após a administração de heparina intravenosa (80-100 UI/kg), um cateter guia 07F foi avançado e, após a canulação e opacificação do vaso alvo, uma guia metálica de 0,014 polegadas foi posicionada num ponto distal à lesão. O cateter de ultra-som foi avançado sobre a guia e, na seqüência, mediante *pull-back* mecânico com velocidade de 0,5 mm/seg, foram obtidas as imagens ultra-sonográficas pré-intervenção. A pré-dilatação foi realizada com cateter balão adequado, utilizando-se dados já obtidos pelo ultra-som.

Após a pré-dilatação, a guia metálica foi mantida na mesma posição. Foram escolhidos os stents Biodivysio DP PC com diâmetros e comprimentos adequados às medidas ultra-sonográficas registradas. Aplicou-se essa estratégia com a finalidade de cobrir toda a lesão e ter a certeza da perfeita aderência das hastes da endoprótese na parede do vaso e garantir, sem perdas, fluxo uniforme do fármaco para dentro da parede arterial. A dexametasona ou o placebo foram aspirados, através de uma seringa de 5 ml, de frascos codificados conforme randomização. Em seguida o stent foi imerso na solução contida nessa seringa e nela permaneceu por 5 minutos. Após sua retirada foi secado ao ar livre por mais 5 minutos e dessa forma estava pronto para ser implantado (figura 4).

Carregados ou não com dexametasona, os stents foram implantados. Foram liberados pela insuflação de um cateter balão com pressão entre 6 e 8 atmosferas. Para evitar dissecções ou reestenose tardia nos bordos, o cateter balão original do stent foi trocado por outro de igual diâmetro, porém com comprimento menor, e novas insuflações entre 12 e 16 atmosferas foram feitas até se conseguir por, estimativa visual, lesão residual mínima. Com as informações obtidas pelo ultra-som após o implante, foi possível constatar aposição completa das hastes do stent na parede do vaso e obter área mínima da luz (ALM) conforme critérios já estabelecidos (ALM>80% da média das áreas de referência) e dessa forma satisfazer os critérios ótimos de implante.<sup>67</sup> Áreas não adequadamente expandidas foram submetidas a novas insuflações com pressão maior ou até mesmo com balões de maiores dimensões.

FIGURA 4 - PREPARAÇÃO DO STENT COM DEXAMETASONA OU PLACEBO



Da esquerda para a direita: **Foto 1:** Aspiração da droga ou placebo por meio de uma seringa de 10 ml; **Foto 2:** Imersão do stent escolhido na solução de dexametasona ou placebo; **Foto 3:** Permanência do stent imerso nessa solução durante 5 minutos; **Foto 4:** Secagem do stent ao ar livre.

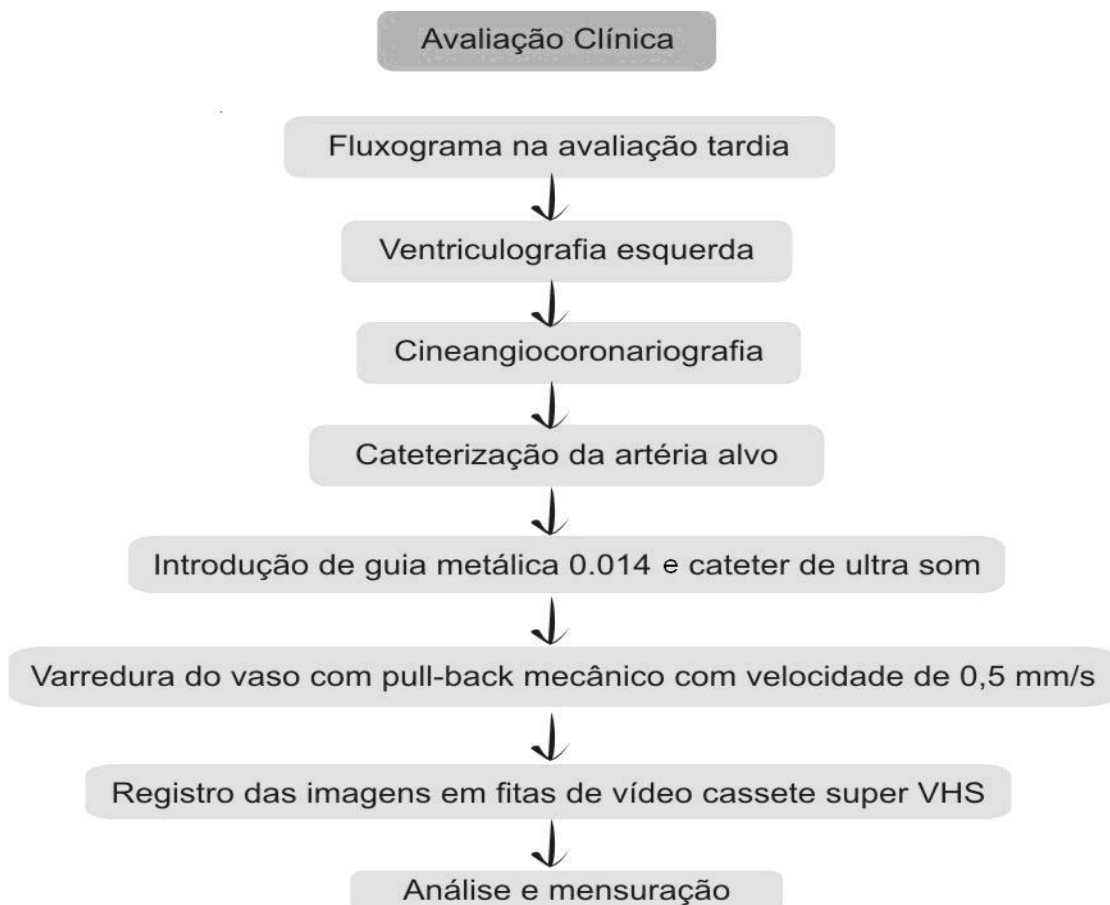
Os procedimentos foram realizados pela equipe Digicor, do Serviço de Hemodinâmica da Santa Casa. Dois médicos cardiologistas experientes, acompanhados por médico residente, participaram ativamente dos implantes e das decisões técnicas, para que os procedimentos fossem adequadamente realizados. Não houve durante o tempo que durou a pesquisa nenhuma variação da técnica.

Na unidade coronária e depois na enfermaria todos os pacientes receberam atenção médica, com avaliação clínica diária, eletrocardiograma, colheita de amostras sanguíneas para dosagem de creatinina, hemoglobina, plaquetas e enzimas, essa última 12 horas após a intervenção. A alta hospitalar ocorreu dois dias após a intervenção, com prescrição de 250 mg de ticlopidina em duas tomadas diárias e 100 mg de aspirina indefinidamente.

## 2.5 REESTUDO E AVALIAÇÃO TARDIA COM ULTRA-SOM INTRACORONÁRIO

Num intervalo de tempo que variou entre 6 e 12 meses, 110 pacientes foram avaliados com cineangiocoronariografia completa e estudo ultra-sonográfico, cujas imagens e medidas serviram para comparação com aquelas registradas e obtidas por ocasião dos implantes (figura 5). Após a coronariografia convencional e ventriculografia esquerda de rotina, cada paciente recebeu heparina (80-100 UI/kg) por via venosa. Na seqüência foi avançada uma guia metálica de 0,014 polegadas, que, após passar pelo interior do stent, foi posicionada na extremidade distal do vaso. O cateter de ultra-som foi deslizado ao longo desse trilho proporcionado pela guia, e o transdutor foi posicionado cerca de uns 10 mm adiante da extremidade distal do stent. Com o auxílio de um *pull-back* mecânico, com velocidade 0,5 mm/s, foi iniciada uma aquisição ininterrupta de imagens ultra-sonográficas até a origem do vaso. As imagens foram gravadas em fitas de vídeo cassete super-VHS e analisadas por uma equipe experiente de hemodinamicistas do Laboratório Central da Seção de Angioplastia Coronária do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, em São Paulo.

FIGURA 5 - FLUXOGRAMA NA AVALIAÇÃO TARDIA



## 2.6 ANÁLISE ULTRA-SONOGRÁFICA

A análise das imagens ultra-sonográficas foi feita por hemodinamicistas cegados, ou seja, sem conhecimento prévio da randomização. Foi utilizado um sistema de planimetria computadorizado (TapeMeasure®, Indec Systems Inc., Mountain View, Ca) e, nas imagens obtidas antes e após a intervenção e também na avaliação tardia, foram aferidas as variáveis de interesse.

## 2.7 DEFINIÇÕES DAS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS

ÁREA LUMINAL MÍNIMA (ALM). É o espaço, medido em milímetros quadrados, delimitado pela camada endotelial.

ÁREA DA MEMBRANA ELÁSTICA EXTERNA (MEE). É a medida do espaço compreendido entre a camada média e a adventícia. Trata-se de uma camada praticamente microscópica expressa em milímetros quadrados, que, na verdade, representa o tamanho do vaso.

ÁREA DO STENT (AS). Bem visível ao ultra-som, é a área ocupada circularmente pela estrutura do stent. É expressa em milímetros quadrados.

ÁREA DE HIPERPLASIA INTIMAL (AHI): É constituída pelo tecido neo-intimal que cresce no espaço compreendido entre as hastes do stent e a luz do vaso. É também expressa em milímetros quadrados e seu cálculo é obtido pela diferença entre a área do stent e a área mínima da luz.

VOLUME DE HIPERPLASIA: É o resultado da soma de todas as áreas registradas, milímetro a milímetro, multiplicada pelo comprimento do stent. Para a obtenção dessa variável é necessário que o cateter de ultra-som seja tracionado, em velocidade constante (0,5 mm/s), por um aparelho de tração automática, de tal forma que 1 mm de extensão corresponda a 2 segundos de gravação de vídeo. A soma de todas as áreas, cada uma delas obtida a cada milímetro, representa o volume expresso em milímetros cúbicos. Calculados os volumes do stent e da luz arterial, a diferença entre eles é o volume da hiperplasia neo-intimal.

VOLUME DO STENT: É o resultado da somatória de todas as áreas registradas, milímetro a milímetro, multiplicada pelo comprimento do stent.

VOLUME DO LÚMEN: É o resultado da soma das áreas registradas do lúmen, também milímetro a milímetro, multiplicada pelo comprimento do stent.

OBSTRUÇÃO DO STENT: É o resultado da divisão do volume de hiperplasia pelo volume do stent, multiplicado por 100. É expresso em porcentagem (%).

PERDA TARDIA: É a diferença entre o diâmetro luminal mínimo (DLM) registrado após o implante do stent e o diâmetro luminal mínimo (DLMfp) obtido no *follow up*.

## 2.8 OUTRAS DEFINIÇÕES

Ao longo da dissertação alguns termos foram usados com relativa frequência e seu exato significado no contexto deve ser definido.

INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO COM ONDA Q: Essa variação do infarto é caracterizada pela presença de ondas Q patológicas registradas por eletrocardiograma em duas ou mais derivações contíguas que explorem a mesma parede, associada a elevação da CK-MB  $\geq 3$  vezes o valor normal de referência (normal até 10 UI).

INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO SEM ONDA Q: É caracterizado por elevações da CKMB  $\geq 5$  vezes o seu valor normal, na ausência de ondas Q patológicas apontada por eletrocardiograma.

CIRURGIA DE EMERGÊNCIA: Cirurgia de revascularização miocárdica ocorrida até 24 horas após o procedimento.

MORTALIDADE CARDÍACA: Qualquer causa de óbito cardíaco, relacionada ou não ao procedimento durante o período de seguimento.

TROMBOSE SUBAGUDA: Oclusão ou subocclusão da artéria tratada, ocorrida entre 24 horas e 30 dias após o procedimento.

TROMBOSE TARDIA: Oclusão do vaso ocorrida 30 dias após o procedimento.

EVENTOS CARDÍACOS TARDIOS: Todo tipo de ocorrência, como infarto do miocárdio (Q e não Q), mortalidade cardíaca, revascularização miocárdica cirúrgica ou não para tratamento de reestenose ou progressão da doença coronária.

REESTENOSE ANGIOGRÁFICA: Reaparecimento da lesão no interior do stent ou em seus bordos, com valor igual ou maior que 50%, avaliado por análise quantitativa.

PROCEDIMENTO BEM SUCEDIDO: É considerado sucesso angiográfico quando se obtém lesão residual mínima, avaliada inicialmente por estimativa visual e na seqüência por ultra-som, na ausência de complicações maiores, como morte, infarto Q ou cirurgia de emergência.

## 2.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Recorreu-se a tabelas e gráficos para a análise descritiva dos dados . Para a comprovação dos objetivos desta dissertação foram usados os testes paramétricos “t de Student” e os não paramétricos “Mann-Whitney”, “comparação entre duas proporções” (com o software “Primer of Biostatistics”), “qui quadrado” e “exato de Fisher” (com o Epi-Info). O nível de significância (probabilidade de significância) adotado foi menor que 5% ( $p < 0,05$ ).

## 2.10 ASPECTOS ANGIOGRÁFICOS DOS PROCEDIMENTOS

Foram analisados os aspectos ultra-sonográficos das imagens obtidas dos pacientes que receberam stents embebidos com dexametasona e daqueles que receberam stents embebidos com placebo. Na figura 6 nota-se importante hiperplasia neo-intimal em artéria que recebeu stent impregnado com placebo. Já na figura 7 observa-se grau mínimo de hiperplasia em artéria que recebeu stent impregnado com dexametasona, o que demonstra a eficácia desta droga como potente antiinflamatório capaz de inibir a hiperplasia neo-intimal.

FIGURA 6 -HIPERPLASIA NEO-INTIMAL

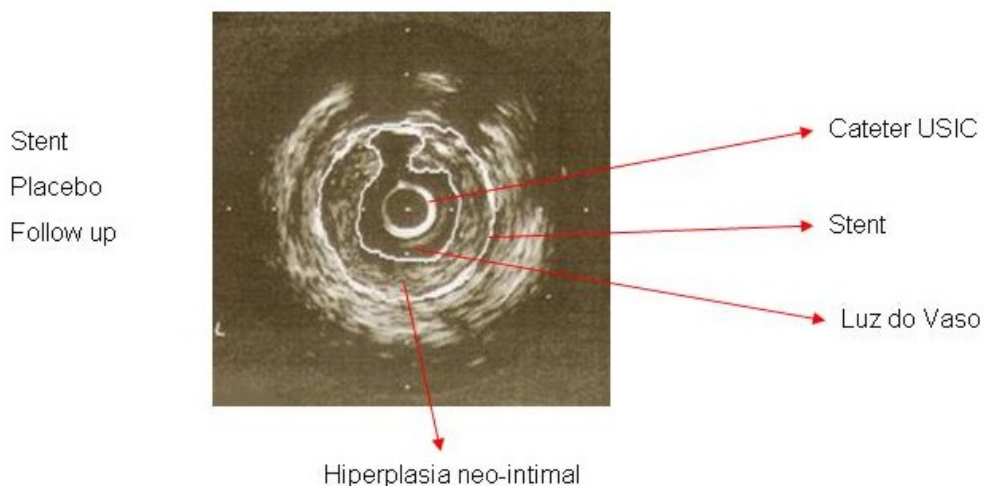
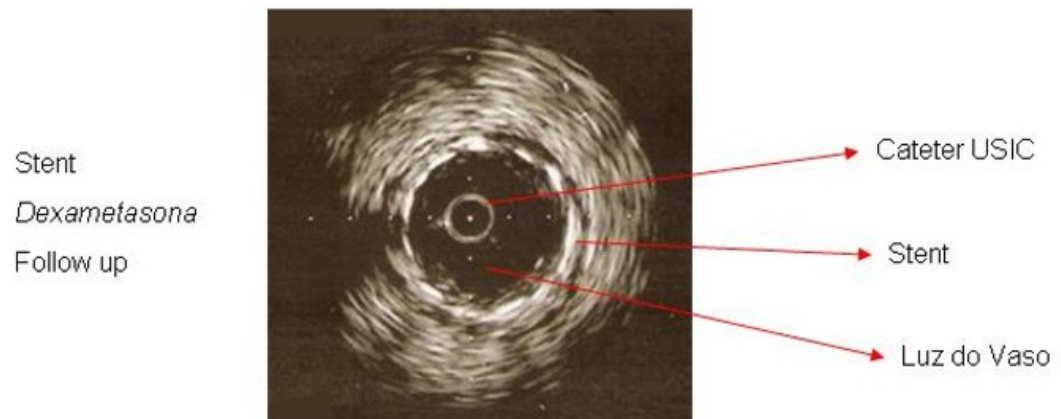


FIGURA 7 – AUSÊNCIA DE HIPERPLASIA NEO-INTIMAL





### 3 RESULTADOS

#### 3.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Da amostra de 133 indivíduos selecionados para este estudo, 63 (47,4%) receberam Biodivysio DD PC *Stent* impregnado com dexametasona (grupo dexametasona); os outros 70 (52,6%) receberam o mesmo tipo de *stent* mas embebido em soro fisiológico (grupo placebo). Fez-se uma avaliação clínica ao final de 30 dias e outra após 6 meses. Na avaliação tardia apenas 115 pacientes da amostra (86,5%) foram submetidos a cinecoronariografia diagnóstica e a ultra-som intracoronário para estudo do vaso alvo. Problemas técnicos encontrados em algumas imagens ultra-sonográficas reduziram esse número para 100 pacientes, dos quais 49 receberam *stent* impregnado com dexametasona e 51, *stent* embebido com soro fisiológico.

O diagnóstico clínico e a classificação do tipo de angina dos pacientes que compuseram a amostra estão sumarizados na tabela 1.

TABELA 1 - AVALIAÇÃO DA CONDIÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES NOS GRUPOS DO ESTUDO

CONDIÇÃO CLÍNICA	DEXAMETASONA		PLACEBO		TOTAL		p <sup>(1)</sup>
	N°	%	N°	%	N°	%	
Diagnóstico							0,810
Assintomático	08	12,7	10	14,3	18	13,5	
Angina estável	25	39,7	24	34,3	49	36,9	
Angina instável	30	47,6	36	51,4	66	49,6	
CCS							0,850
I	08	12,7	10	14,3	18	13,5	
II	23	36,5	22	31,4	45	33,8	
III	04	6,3	03	4,3	07	5,3	
IV	28	44,5	35	50,0	63	47,4	

(1) Qui-quadrado.

Observa-se nessa tabela predomínio de pacientes com angina instável (49,6%) e de grau IV (47,4%), conforme os critérios da CCS.

Outras características clínicas como sexo, idade e fatores de risco estão descritos na tabela 2.

TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES NOS GRUPOS DO ESTUDO

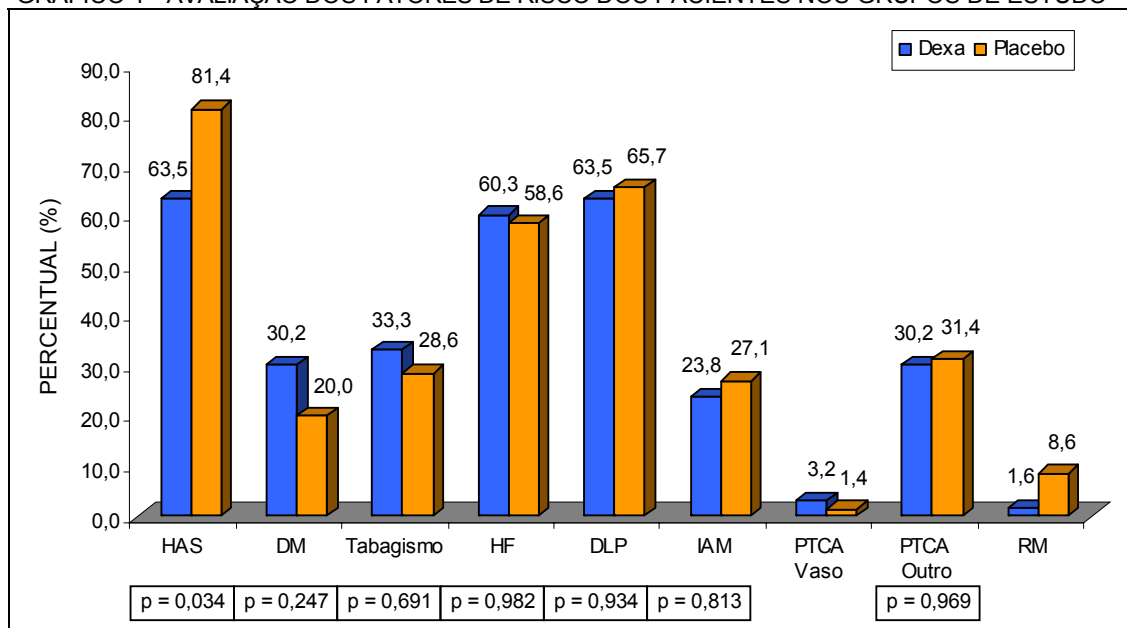
VARIÁVEIS	DEXAMETASONA		PLACEBO		TOTAL		p
	N°	(%)	N°	(%)	N°	(%)	
Idade	60,1	± 9,9	59,1	± 10,7	59,6	± 10,3	0,598 <sup>(1)</sup>
Sexo masculino	43	(68,3)	44	(62,9)	87	(65,4)	0,638 <sup>(2)</sup>
Diabetes melito	19	(30,2)	14	(20,0)	33	(24,8)	0,247 <sup>(3)</sup>
Hipertensão arterial sistêmica	40	(63,5)	57	(81,4)	97	(72,9)	0,034 <sup>(3)</sup>
Dislipidemia	40	(63,5)	46	(65,7)	86	(64,7)	0,934 <sup>(3)</sup>
Tabagismo	21	(33,3)	20	(28,6)	41	(30,8)	0,691 <sup>(3)</sup>
História familiar	38	(60,3)	41	(58,6)	79	(59,4)	0,982 <sup>(3)</sup>
Revascularização do miocárdio	01	(1,6)	06	(8,6)	07	(5,3)	-
Actp - vaso	02	(3,2)	01	(1,4)	03	(2,3)	-
Actp - outro	19	(30,2)	22	(31,4)	41	(30,8)	0,969 <sup>(3)</sup>
Infarto agudo do miocárdio prévio	15	(23,8)	19	(27,1)	34	(25,6)	0,813 <sup>(3)</sup>

(1) t de Student; (2) qui-quadrado; (3) comparação entre as duas proporções.

Não foram encontradas diferenças significativas entre as variáveis inseridas na tabela 2, excetuadas a hipertensão arterial sistêmica (72,9%) e a dislipidemia (64,7%), que predominaram no grupo placebo.

Na comparação entre os grupos dexametasona e placebo, uma única variável – a hipertensão arterial – mostrou diferença significativa (81,4% versus 63,5%;  $p=0,034$ ), o que demonstra predomínio de hipertensos no grupo placebo (gráfico 1).

GRÁFICO 1 - AVALIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO DOS PACIENTES NOS GRUPOS DE ESTUDO



FONTE: Tabela 2.

### 3.2 CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS

#### *Avaliação do vaso*

As lesões estudadas estavam situadas nos segmentos médio-proximais dos vasos incluídos na análise. Foram classificados em tipos A (leve), B<sup>1</sup> e B<sup>2</sup> (moderada) e C, que correspondem, de acordo com ACC/AHA, a lesões de baixo, moderado e alto risco (tabela 3).

Não houve diferenças significativas nas características angiográficas entre os grupos: o vaso mais lesionado foi a artéria descendente anterior (DA) (45,9%); o terço proximal (46,6%) e o terço médio (47,4%) foram os locais mais afetados pelas lesões; o tipo predominante de lesão foi o B1 (47,4%) (tabela 3).

TABELA 3 - AVALIAÇÃO ANGIOGRÁFICA DO VASO E TIPOS DE LESÃO NOS GRUPOS DO ESTUDO

VARIÁVEIS	DEXAMETASONA		PLACEBO		TOTAL		p
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	
Vaso tratado							-
Descendente anterior	31	(49,2)	30	(42,9)	61	(45,9)	
Circunflexa	10	(15,9)	11	(15,7)	21	(15,8)	
Coronária direita	20	(31,7)	21	(30,0)	41	(30,8)	
Diagonal	-	-	02	(2,8)	02	(1,5)	
Marginal	02	(3,2)	06	(8,6)	08	(6,0)	
Segmento do vaso							0,758 <sup>(1)</sup>
Origem	-	-	01	(1,5)	01	(0,7)	
Proximal	29	(46,0)	33	(47,1)	62	(46,6)	
Médio	30	(47,6)	33	(47,1)	63	(47,4)	
Distal	04	(6,4)	03	(4,3)	07	(5,3)	
Tipo de Lesão							
A	17	(27,0)	18	(25,7)	35	(26,3)	
B1	30	(47,6)	33	(47,1)	63	(47,4)	
B2	13	(20,6)	13	(18,6)	26	(19,5)	
C	03	(4,8)	06	(8,6)	09	(6,8)	
Fração de ejeção	72,3	± 12,1	68,5	± 12,1	70,4	± 12,2	0,109 <sup>(2)</sup>

(1) Qui-quadrado; (2) t de Student.

### 3.3 PROCEDIMENTO

#### *Aspectos técnicos*

Em todos os procedimentos foi usada a via femoral. Cateteres terapêuticos 7F foram os únicos empregados, e para evitar injúria ou dissecção nas bordas do *stent* eles foram liberados com pressão nominal. Não houve entre os grupos diferença significativa no diâmetro e no comprimento do *stent*; no tempo gasto desde a introdução da endoprótese no introdutor e sua liberação na coronária; na pressão máxima de insuflação e no tempo de *follow up* (tabela 4). Nenhuma variação da técnica de implante ocorreu durante o tempo que durou o estudo.

TABELA 4 - ASPECTOS TÉCNICOS DO PROCEDIMENTO NOS GRUPOS DE ESTUDO

VARIÁVEIS	DEXAMETASONA (n = 54)		PLACEBO (n= 54)		TOTAL (n = 108)		p
	(Média ± DP)		(Média ± DP)		(Média ± DP)		
Diâmetro de <i>stent</i> (mm)	3,47	0,41	3,40	0,40	3,44	0,41	0,371 <sup>(1)</sup>
Comprimento do <i>stent</i> (mm)	17,4	4,3	17,2	4,0	17,3	4,2	0,803 <sup>(1)</sup>
Tempo do trajeto e liberação do <i>stent</i> (s)	79,2	33,3	74,1	31,4	76,7	32,3	0,442 <sup>(2)</sup>
Pressão máxima de insuflação (atm)	14,2	1,9	14,2	2,2	14,2	2,0	1,000 <sup>(1)</sup>
Tempo de <i>follow up</i> (meses)	17,5	4,5	18,2	4,8	17,9	4,6	0,934 <sup>(2)</sup>

(1) t de Student; (2) Mann-Whitney.

#### *Avaliação da angiografia coronária*

A análise quantitativa angiográfica (QCA) foi feita com auxílio de um *software* Medview, da Medcon. Diferenças significativas entre os grupos foram observadas na angiografia coronária: o grupo dexametasona apresentou maior diâmetro luminal mínimo ( $2,33 \pm 0,88$  versus  $1,90 \pm 0,84$ ;  $p=0,018$ ); maior área de obstrução ( $4,85 \pm 3,58$  versus  $3,39 \pm 2,72$ ;  $p=0,018$ ); maior diâmetro de referência ( $3,00 \pm 0,78$  versus  $2,66 \pm 0,71$ ;  $p=0,029$ ); maior área de referência ( $7,52 \pm 4,12$  versus  $5,95 \pm 3,09$ ;  $p=0,030$ ) e menor comprimento da lesão ( $8,7 \pm 4,5$  versus  $10,1 \pm 4,7$ ;  $p=0,042$ ). Não se observou diferença significativa no diâmetro, na área da estenose e no comprimento do vaso (tabela 5).

TABELA 5 - AVALIAÇÃO DA ANGIOGRAFIA CORONÁRIA QUANTITATIVA NOS GRUPOS DO ESTUDO

VARIÁVEIS	IMPLANTE (Média±DP)		FOLLOW UP (Média±DP)		p <sup>(2)</sup>
	Dexa (n=54)	Placebo (n=54)	Dexa (n=50)	Placebo (n=52)	
Diâmetro da estenose (%)	9,3 ± 4,7	10,0 ± 5,2	23,6 ± 15,7	30,4 ± 20,0	0,092
Área da estenose (%)	17,5 ± 8,4	18,7 ± 9,1	39,2 ± 21,7	47,6 ± 23,9	0,091
Diâmetro luminal mínimo (mm)	3,48 ± 0,82	3,57 ± 0,80	2,33 ± 0,88	1,90 ± 0,84	0,018
Área de obstrução (mm <sup>2</sup> )	10,05 ± 4,89	10,51 ± 5,05	4,85 ± 3,58	3,39 ± 2,72	0,018
Diâmetro de referência (mm)	3,84 ± 0,86	3,96 ± 0,83	3,00 ± 0,78	2,66 ± 0,71	0,029
Área de referência (mm <sup>2</sup> )	12,15 ± 5,58	12,88 ± 5,69	7,52 ± 4,12	5,95 ± 3,09	0,030
Comprimento do vaso (mm)	21,8 ± 5,4	22,5 ± 4,9	21,5 ± 5,3	22,0 ± 5,1	0,725
Comprimento da lesão (mm <sup>(1)</sup> )	6,6 ± 3,6	6,9 ± 4,2	8,7 ± 4,5	10,1 ± 4,7	0,042

(1) Na avaliação pré, o comprimento da lesão foi de 7,7±2,5 mm no grupo dexametasona e de 7,8±2,8 mm no grupo placebo;  
(2) Mann-Whitney.

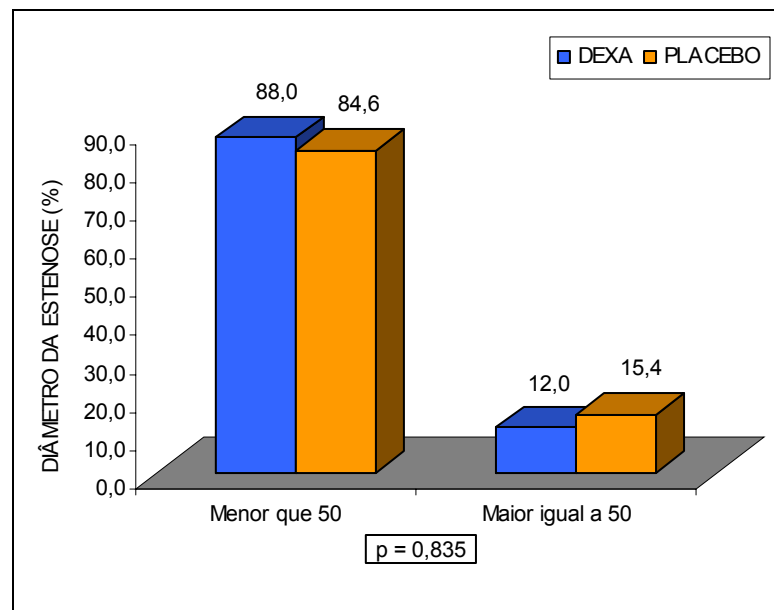
A avaliação das lesões residuais (diâmetro de estenose) mostrou menor percentual no grupo dexametasona no *follow up* (p=0,835) (tabela 6 e gráfico 2).

TABELA 6 - NÚMERO DE PACIENTES REESTENOSADOS NO FOLLOW UP, NOS GRUPOS DO ESTUDO

DIÂMETRO DA ESTENOSE (%)	DEXAMETASONA		PLACEBO		TOTAL		p <sup>(1)</sup>
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	
<50	44	(88,0)	44	(84,6)	88	(86,3)	0,835
≥50	06	(12,0)	08	(15,4)	14	(13,7)	
TOTAL	50	(100,0)	52	(100,0)	102	(100,0)	

(1) Qui-quadrado.

GRÁFICO 2 - REESTENOSE NO FOLLOW UP, NOS GRUPOS DO ESTUDO



FONTE: Tabela 5

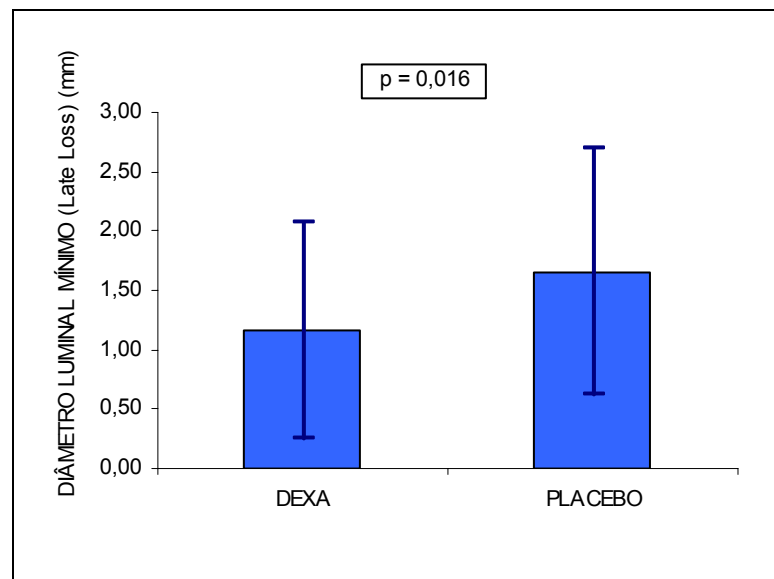
A perda tardia de resultado (*late loss*) foi calculada pela diferença entre o diâmetro luminal mínimo no implante e o diâmetro luminal mínimo no *follow up*. Na comparação entre os grupos observa-se menor perda (*late loss*) no grupo dexametasona ( $p=0,016$ ) (tabela 7 e gráfico 3).

TABELA 7 - AVALIAÇÃO DA PERDA DO DIÂMETRO LUMINAL MÍNIMO (*LATE LOSS*) POR ANGIOGRAFIA CORONÁRIA QUANTITATIVA

DADOS	DEXAMETASONA	PLACEBO	TOTAL
Número	50	52	102
Média±desvio padrão	1,17±0,91	1,66±1,04	1,42±1,00
Mínimo e máximo	0,52 e 4,16	0,24 e 5,01	0,52 e 5,01
Mediana	1,11	1,50	1,32
Valor de $p^{(1)}$	0,016		

(1) Mann-Whitney.

GRÁFICO 3 - AVALIAÇÃO DA PERDA DO DIÂMETRO LUMINAL MÍNIMO (*LATE LOSS*) POR ANGIOGRAFIA CORONÁRIA QUANTITATIVA



FONTE: Tabela 6.

### 3.4 RESULTADOS IMEDIATOS E TARDIOS

O implante do Biodivysio DD PC Stent impregnado e do não impregnado com dexametasona só não atingiu 100% de sucesso porque ocorreu um óbito, de paciente pertencente ao grupo dexametasona, na mesa de procedimento durante a avaliação do resultado com ultra-som imediatamente após o implante. Outro óbito ocorreu na unidade coronariana 24 horas depois do procedimento, devido a cetoacidose diabética.

No *follow up* dos primeiros trinta dias ocorreu um caso de infarto do miocárdio em paciente do grupo placebo e outro caso de trombose de stent implantado no ramo marginal da circunflexa.

O *follow up* após 6 meses foi possível em 118 pacientes (88,7%), dois dos quais – 1 em cada grupo – tiveram morte súbita.

As variáveis analisadas na evolução clínica tardia não mostraram diferenças significativas entre si nos diferentes grupos (tabela 8). Comparando os tipos de reintervenção – cirurgia de revascularização miocárdica e angioplastia –, nota-se supremacia da intervenção percutânea.

TABELA 8 - EVOLUÇÃO CLÍNICA DA ANGIOPLASTIA NOS GRUPOS DO ESTUDO, APÓS 6 MESES

DADOS	DEXAMETASONA		PLACEBO		TOTAL		p
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	
Angioplastia							0,590 <sup>(1)</sup>
Não	32	(56,1)	33	(54,1)	65	(55,1)	
Sim	25	(43,9)	28	(45,9)	53	(44,9)	
Tratadas no reestudo	08	(14,0)	10	(16,4)	18	(15,2)	
Apenas angioplastia	01	(1,8)	01	(1,6)	02	(1,7)	
Após 6 meses	16	(28,1)	17	(27,9)	33	(28,0)	
Isquemia							0,872 <sup>(1)</sup>
Não	47	(82,5)	52	(85,3)	99	(83,9)	
Sim	10	(17,5)	09	(14,7)	19	(16,1)	
Cateterismo	02	(3,5)	01	(1,6)	03	(2,6)	
Cintilografia	01	(1,7)	-	-	01	(0,8)	
ECO	-	-	01	(1,6)	01	(0,8)	
Enzimas	02	(3,5)	-	-	02	(1,7)	
Teste de esforço	05	(8,8)	07	(11,5)	12	(10,2)	
Revascularização do Miocárdio							0,373 <sup>(2)</sup>
Não	55	(96,5)	57	(93,4)	112	(94,9)	
Sim	02	(3,5)	04	(6,6)	06	(5,1)	

(1) Qui-Quadrado; (2) Fisher.

### Avaliação ultra-sonográfica

Foram submetidos a análise ultra-sonográfica 100 pacientes – 49 (49,0%) no grupo dexametasona e 51 (51,0%) no grupo placebo. Verificou-se que a artéria que mais recebeu próteses foi a DA, com 46%, e que 95% dos pacientes receberam 1 único stent. A comparação entre os grupos não mostrou diferença significativa.

A análise ultra-sonográfica pós-implante é apresentada na tabela 9.

TABELA 9 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS VOLUMES INTRA-STENT APÓS O IMPLANTE, CONFORME DADOS OBTIDOS POR ULTRA-SOM

DADOS	DEXAMETASONA			PLACEBO			VALOR DE p <sup>(1)</sup>		
	Média	±	Desvio Padrão	Mediana	Média	±		Desvio Padrão	Mediana
Volume do vaso	220,89	±	95,79	196,00	218,46	±	96,89	205,42	0,931
Volume do lúmen	151,75	±	66,29	136,40	148,95	±	67,35	138,60	0,896
Volume do stent	151,96	±	66,28	136,40	147,78	±	68,73	138,60	0,945
Volume da hiperplasia	0,10	±	0,59	0,00	0,00	±	0,00	0,00	0,597
% de Obstrução	0,05	±	0,39	0,00	0,00	±	0,00	0,00	0,597
Diâmetro luminal mínimo	2,56	±	0,65	2,53	2,88	±	1,37	2,64	0,117

NOTA: Para desvio padrão muito elevado recomenda-se utilizar a mediana.

(1) Mann-Whitney.

As variáveis ultra-sonográficas foram medidas logo após o implante e 6 meses depois no *follow up* tardio. A comparação das medidas das variáveis (tabela 10) entre os dois grupos do estudo mostra significativa diferença no percentual de obstrução do stent, indicando que os pacientes do grupo dexametasona tiveram menor grau de estenose do que o apresentado pelo grupo placebo ( $15,91 \pm 13,46$  versus  $22,13 \pm 14,62$ ; medianas de 13,02 e 19,64;  $p = 0,024$ ) (tabela 10 e gráfico 4).

TABELA 10 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS VOLUMES INTRA-STENT NO FOLLOW UP, COM BASE NOS DADOS OBTIDOS POR ULTRA-SOM

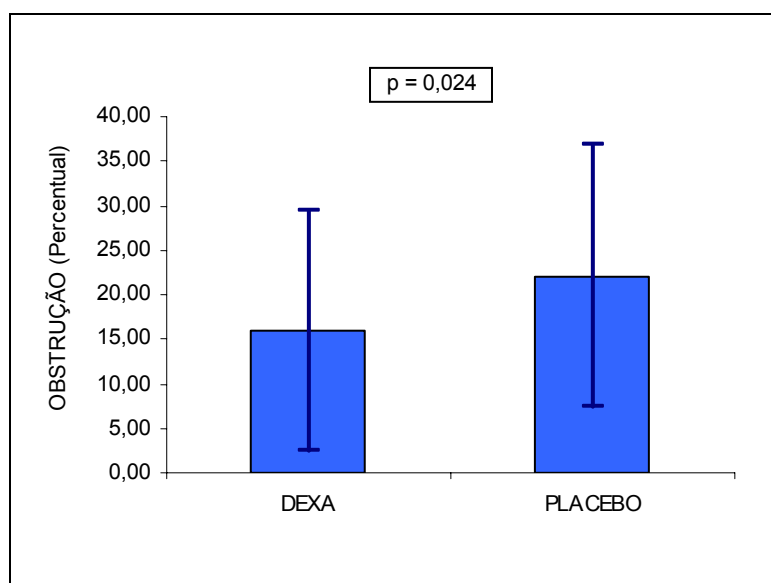
DADOS	DEXAMETASONA			PLACEBO			VALOR DE p <sup>(1)</sup>		
	Média	±	Desvio Padrão	Mediana	Média	±		Desvio Padrão	Mediana
Volume do vaso	212,69	±	98,65	191,43	209,67	±	101,30	200,73	0,812
Volume do lúmen	120,24	±	56,70	105,80	109,98	±	52,88	98,92	0,416
Volume do stent	143,53	±	67,36	128,43	144,88	±	71,53	134,60	0,647
Volume da hiperplasia	23,78	±	23,48	15,20	35,12	±	30,50	27,75	0,068
% de obstrução	15,91	±	13,46	13,02	22,13	±	14,62	19,64	0,024
Diâmetro luminal mínimo	2,81	±	0,73	2,72	2,59	±	0,94	2,42	0,090

NOTA: Para desvio padrão muito elevado recomenda-se utilizar a mediana.

(1) Mann-Whitney.



GRÁFICO 4 - PERCENTUAL DE OBSTRUÇÃO NOS GRUPOS DO ESTUDO



FONTE: Tabela 10.

Todavia observou-se menor volume de hiperplasia neo-intimal no grupo dexametasona ( $23,78 \pm 23,48$  versus  $35,12 \pm 30,50$ ; medianas de 15,20 e 27,75;  $p=0,068$ ) e maior diâmetro luminal mínimo (DLM) ( $2,81 \pm 0,73$  versus  $2,59 \pm 0,94$ ; medianas de 2,72 e 2,42;  $p=0,090$ ), porém com probabilidade limítrofe, o que indica tendência (tabela 11).

TABELA 11 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS VOLUMES INTRA-STENT APÓS IMPLANTE E NO FOLLOW UP, CONFORME DADOS OBTIDOS POR ULTRA-SOM

DADOS	DEXAMETASONA			PLACEBO			VALOR DE $p^{(1)}$
	Média	± Desvio Padrão	Mediana	Média	± Desvio Padrão	Mediana	
<b>INTRA-STENT</b>							
Volume do vaso	220,89	± 95,79	196,00	218,46	± 96,89	205,42	0,931
Volume do lúmen	151,75	± 66,29	136,40	148,95	± 67,35	138,60	0,896
Volume do stent	151,96	± 66,28	136,40	147,78	± 68,73	138,60	0,945
Volume da hiperplasia	0,10	± 0,59	0,00	0,00	± 0,00	0,00	0,597
% de obstrução	0,05	± 0,39	0,00	0,00	± 0,00	0,00	0,597
Diâmetro luminal mínimo	2,56	± 0,65	2,53	2,88	± 1,37	2,64	0,117
<b>FOLLOW UP</b>							
Volume do vaso	212,69	± 98,65	191,43	209,67	± 101,30	200,73	0,812
Volume do lúmen	120,24	± 56,70	105,80	109,98	± 52,88	98,92	0,416
Volume do stent	143,53	± 67,36	128,43	144,88	± 71,53	134,60	0,647
Volume da hiperplasia	23,78	± 23,48	15,20	35,12	± 30,50	27,75	0,068
% de obstrução	15,91	± 13,46	13,02	22,13	± 14,62	19,64	0,024
Diâmetro luminal mínimo	2,81	± 0,73	2,72	2,59	± 0,94	2,42	0,090
Tempo (meses)	17,6	± 4,6	17,1	17,9	± 4,5	17,3	0,717

NOTA: Para desvio padrão muito elevado recomenda-se utilizar a mediana.

(1) Mann-Whitney.

### Análises complementares

Comparação das análises complementares entre os grupos mostrou maior ganho na variação do diâmetro luminal no grupo dexametasona ( $-0,26 \pm 0,91$  versus  $0,29 \pm 1,70$ ; medianas de  $-0,30$  e  $0,27$ ;  $p=0,028$ ) (tabela 12 e gráfico 5).

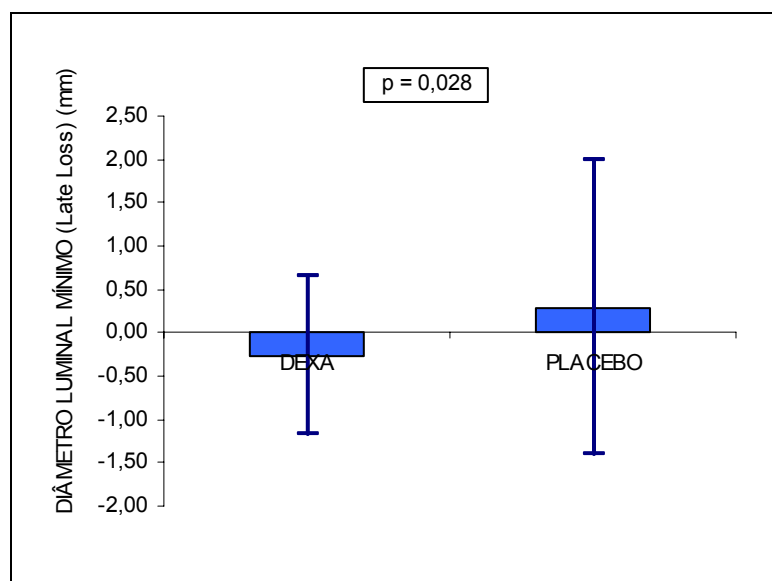
TABELA 12 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA NAS ANÁLISES COMPLEMENTARES, POR ULTRA-SOM

DADOS	Nº	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIANA	VALOR DE p
Diferença no volume do vaso	100	8,50	28,33	- 72,80	87,35	7,07	0,699 <sup>(2)</sup>
Dexametasona	49	8,19	29,53	- 58,45	87,35	4,42	
Placebo	51	8,79	27,41	- 72,80	84,30	7,60	
Diâmetro luminal ( <i>late loss</i> ) <sup>(1)</sup>	100	0,02	1,39	- 3,02	9,08	- 0,13	0,028 <sup>(2)</sup>
Dexametasona	49	- 0,26	0,91	- 2,40	2,97	- 0,30	
Placebo	51	0,29	1,70	- 3,02	9,08	0,27	
Diâmetro luminal							
Grupo dexametasona							0,017 <sup>(3)</sup>
Intra-stent	49	2,56	0,65	1,34	5,16	2,53	
Follow up	49	2,81	0,73	1,78	4,62	2,72	
Grupo placebo							0,352 <sup>(3)</sup>
Intra-stent	51	2,88	1,37	1,41	10,90	2,64	
Follow up	51	2,59	0,94	1,10	5,62	2,42	

NOTA: Para desvio padrão muito elevado recomenda-se utilizar a mediana.

O *late loss* foi calculado pela diferença entre o diâmetro luminal mínimo intra-stent e o diâmetro luminal mínimo no *follow up*; (1) Mann-Whitney; (2) Wilcoxon - para amostras relacionadas.

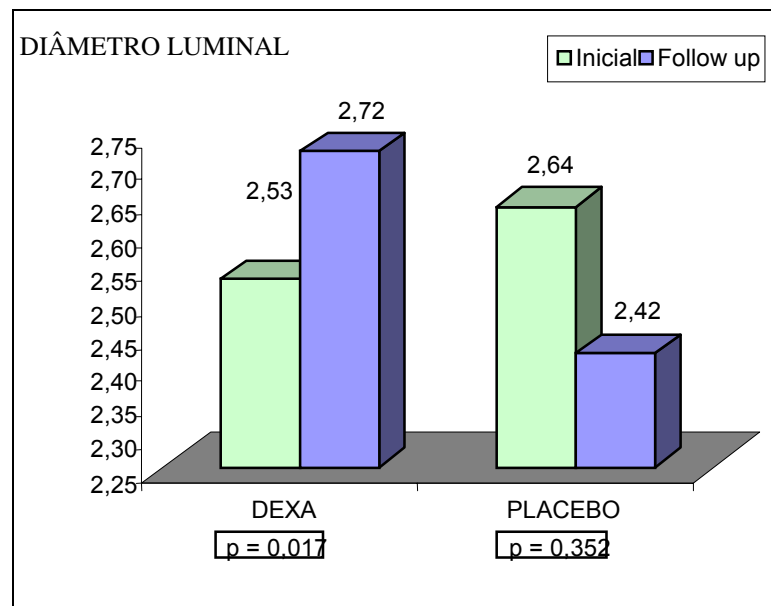
GRÁFICO 5 - AVALIAÇÃO DO DIÂMETRO LUMINAL MÍNIMO (LATE LOSS) NA AVALIAÇÃO POR ULTRA-SOM



FONTE: Tabela 12.

Comparando, em cada grupo, o diâmetro luminal inicial e o verificado no *follow up*, observa-se significativo aumento no grupo dexametasona ( $2,56 \pm 0,65$  versus  $2,81 \pm 0,73$ ; medianas de 2,53 e 2,72;  $p=0,017$ ) e diminuição não significativa no grupo placebo ( $2,88 \pm 1,37$  versus  $2,59 \pm 0,94$ ; medianas de 2,64 e 2,42;  $p=0,352$ ) (tabela 12 e gráfico 6).

GRÁFICO 6 - AVALIAÇÃO DO DIÂMETRO LUMINAL INICIAL E O VERIFICADO NO FOLLOW UP



FONTE: Tabela 12.

## 4 DISCUSSÃO

O tratamento da doença coronária vem apresentando extraordinário avanço nas últimas décadas. Do tratamento clínico singelo, muitas vezes expectante, evoluiu-se para abordagens invasivas com o advento da cirurgia de revascularização miocárdica com pontes de safena<sup>70</sup>

Com a introdução do método percutâneo de tratamento, proposto e desenvolvido por Gruntzig, novas fronteiras foram abertas, porém com novos desafios.

O emprego de stents no tratamento angioplástico das lesões obstrutivas nas artérias coronárias representa o mais relevante avanço terapêutico nos últimos anos. Esses dispositivos comprovaram sua eficácia ao serem comparados com angioplastia feita com cateteres balões. Problemas como trombose aguda e hemorragia conseqüentes a excessiva anticoagulação foram resolvidos.

Todavia, à medida que o tratamento com stents evoluía, uma questão continuava em evidência e sempre desafiadora – a reestenose. A reestenose intra-stent, conseqüência do crescimento de uma estrutura diferente daquela da placa aterosclerótica – a hiperplasia neo-intimal –, tornou-se o foco do interesse dos pesquisadores.

Estudos feitos na década de noventa demonstram uma incidência relativamente baixa de reestenose quando as lesões são curtas e o diâmetro dos vasos é maior. Entretanto essa incidência atinge valores maiores em pacientes que apresentem distúrbios como diabetes; angina instável; lesões longas, principalmente as localizadas em vasos finos e naqueles totalmente ocluídos.

O principal mecanismo da reestenose intra-stent é a hiperplasia neo-intimal, daí por que a supressão desta se tornou o principal objetivo dos investigadores nos últimos anos (sua fisiopatologia já foi objeto de análise em outra parte desta dissertação). A braquiterapia foi empregada com essa finalidade<sup>41-42</sup>, porém a complexidade do procedimento inibiu seu uso, uma vez que, além da associação com complicações como trombose aguda e reestenose nos bordos da endoprótese, envolve necessariamente uma equipe multidisciplinar.

Estudos ultra-sonográficos demonstraram variação entre 19 e 48 mm<sup>3</sup> no volume de hiperplasia neo-intimal decorrente do emprego de stents comuns.<sup>71,72,73</sup> Já a hiperplasia provocada por stents revestidos com sirolimus foi de 16,8±6 mm<sup>3</sup> no

estudo FIM<sup>47</sup> (com 10,7%±3 de volume de obstrução); de 4,4 mm<sup>3</sup> no estudo SIRIUS<sup>49</sup> e de 2±5 mm<sup>3</sup> (com 1,3% de volume de obstrução) no estudo RAVEL<sup>48</sup>.

Na revisão da literatura que fundamenta esta dissertação nada se encontrou que envolvesse o efeito da dexametasona sobre a hiperplasia neo-intimal, na forma do desenho deste estudo, em que se faz a avaliação de variáveis mensuradas por ultra-som intracoronário.

A amostra constituída para esta pesquisa foi abrangente e homogênea, pois incluiu, em proporções muito próximas, diabéticos, hipertensos, dislipidêmicos e tabagistas (tabela 2). No grupo dexametasona, 30,2% dos pacientes eram diabéticos, condição que sabidamente favorece a reestenose. Já no estudo STRIDE<sup>65</sup>, que mostrou uma taxa de reestenose de 13,3%, não havia diabéticos nem grupo controle. Taxa de reestenose de 31% foi obtida em outro estudo<sup>66</sup> em que se testou, com o mesmo tipo de stent usado na presente pesquisa, a ação da dexametasona sobre a hiperplasia neo-intimal gerada em um grupo de 30 pacientes. Embora aí tenha sido usado ultra-som intracoronário na avaliação desses pacientes, o fato de os dados terem sido colhidos apenas no *follow up* sem grupo controle dificulta qualquer comparação com os resultados aqui apresentados.

Outros estudos encontrados na literatura – tanto aqueles realizados em modelos animais<sup>74</sup> como os que relatam o emprego da dexametasona e de outros glicocorticóides por via sistêmica – não permitem, por essas especificidades, uma análise comparativa consistente com os dados desta pesquisa.

Resta, portanto, para este estudo comparar os resultados aqui obtidos com os encontrados em pesquisas com sirolimus e paclitaxel, drogas essas que, veiculadas por stents, apresentaram excelentes resultados na supressão da hiperplasia neo-intimal.

Nesta pesquisa observou-se que os resultados obtidos com o uso do Biodivysio DD PC Stent impregnado com dexametasona foram inferiores aos encontrados nos estudos FIM, RAVEL, SIRIUS e nos diversos TAXUS. Enquanto neste foi de 23,78±23,48 mm<sup>3</sup> o volume de hiperplasia, no FIM esse volume foi de 16,8±6mm<sup>3</sup>; de 4,4 mm<sup>3</sup> no SIRIUS e de 2±5 mm<sup>3</sup> com 1,3% de volume de obstrução no RAVEL; as mesmas diferenças foram notadas na comparação com o estudo TAXUS.

Analisando os resultados aqui obtidos (grupo dexametasona *versus* grupo controle), pode-se afirmar que, apesar de não existir diferença significativa no

volume de hiperplasia entre os dois grupos (tabela 8), houve uma tendência favorável à dexametasona, uma vez que nesse grupo o volume de obstrução do stent foi menor que no grupo placebo.

A análise angiográfica quantitativa – não incluída entre os vários objetivos desta dissertação – foi usada como complemento. Todas as avaliações angiográficas que determinaram decisão de intervenção, tanto percutânea quanto cirúrgica, foram baseadas na estimativa visual dos médicos hemodinamicistas responsáveis pelos procedimentos. Esses dados foram obtidos da análise quantitativa feita algum tempo depois de a pesquisa ter sido encerrada. A taxa de reestenose obtida pela QCA – baseada na variação do diâmetro da estenose da artéria medido pós-implante e no *follow up* –, embora mais baixa que a obtida nos estudos STRIDE e de Hoffmann et al.<sup>66</sup>, não foi significativa quando comparada com a do grupo placebo desta pesquisa. Por serem métodos diferentes de avaliação, a comparação dos dados de obstrução (estenose) por eles detectados não tem sustentação científica, pois um mede volume enquanto o outro mede apenas um segmento vertical no ponto mais obstruído de uma lesão.

A amostra – com todas as exclusões ocorridas fossem por óbito, fossem pela recusa de pacientes em submeter-se a angiografia e ultra-som de controle aos 6 meses por estarem clinicamente saudáveis, fossem ainda por terem outros participantes se submetido a cirurgia de revascularização precocemente sem conhecimento da equipe –, mesmo assim, continuou homogênea com proporção semelhante de diabéticos.

Um comentário deve ser feito sobre o protocolo operatório: nenhuma variação da técnica de implante ocorreu durante o tempo que durou o estudo. Por tratar-se de procedimento em que o stent, antes do implante, deveria ser impregnado com a droga ou com o placebo, tomou-se muito cuidado com o tempo em que o dispositivo deveria permanecer exposto ao sangue em seu trajeto em direção ao local da coronária na qual deveria ser liberado. O tempo médio gasto nesse trajeto no grupo dexametasona comparado com o tempo médio gasto no grupo placebo não mostrou significância estatística ( $p=0,442$ ).

A grande preocupação foi evitar uma excessiva exposição do stent ao sangue, com possível *washout* e conseqüente diminuição da concentração da droga. Para evitar dissecções nos bordos dos stents, esses dispositivos foram liberados

com a pressão nominal recomendada pelo fabricante. Após a liberação, outro cateter balão mais curto, algumas vezes até com maior diâmetro, foi usado, conforme informações recebidas por ultra-som. Provavelmente em decorrência desses cuidados não ocorreram dissecções nem desenvolvimento de trombos sobre as lesões. Insuflações adicionais de cateteres balões foram feitas sempre que, por meio do ultra-som, se notasse aposição inadequada de hastes.

Na fase hospitalar houve dois óbitos. Um ocorreu durante o procedimento, após a liberação do stent, quando o estudo ultra-sonográfico já estava concluído. A análise das imagens ultra-sonográficas obtidas com o paciente na mesa do procedimento revelou um implante ótimo, sem trombos, dissecções, boa aposição das hastes, nada portanto que justificasse, do ponto de vista técnico, esse desenlace. Infelizmente ficaram sem resposta indagações sobre possível vasoplegia, espasmo e outras. O outro óbito, ocorrido na unidade coronariana, foi atribuído a complicações do diabetes manifestadas por cetoacidose no paciente.

No seguimento de 30 dias contados da alta hospitalar, os únicos eventos relevantes foram infarto do miocárdio e trombose aguda de stent implantado no ramo marginal da artéria circunflexa em indivíduos pertencentes ao grupo placebo, ambos tratados em tempo por meio de angioplastia transluminal percutânea.

A análise clínica no *follow up* após 6 meses foi possível em 118 pacientes. Durante esse período foram notificados dois casos de morte súbita, um em cada grupo.

Uma observação a ressaltar foi a evolução da doença em muitos desses pacientes, caracterizada pelo o aparecimento de novas lesões e sobretudo pelo agravamento de outras que não eram críticas quando da seleção da amostra. Essas complicações acarretaram a necessidade de intervenção em muitas dessas lesões por ocasião dos reestudos.

Na análise ultra-sonográfica dos grupos que compuseram este trabalho nota-se que o volume de hiperplasia no grupo dexametasona foi menor do que o volume observado no grupo placebo, quase atingindo resultado estatisticamente significativo ( $p=0,068$ ). Isso também foi observado com outras drogas testadas em outras pesquisas com a diferença dos resultados serem estatisticamente significantes. Apesar de ter sido menor o volume de obstrução no grupo da dexametasona em relação ao grupo placebo, neste caso com significância estatística, essa mesma variável apresentou desempenho comparativamente melhor

nos estudos que testaram sirolimus e paclitaxel, drogas essencialmente antiproliferativas e imunossupressoras.

Esses achados permitem algumas inferências sobre a injúria provocada pela ação do cateter balão e pelo stent sobre a parede arterial. A análise dos resultados desta pesquisa e daqueles obtidos nos estudos com sirolimus e paclitaxel permite concluir, ou pelo menos supor, que a ação antiinflamatória talvez não seja o principal coadjuvante no processo que desencadeia a formação da hiperplasia neo-intimal. Esse aspecto pode ser explorado, no futuro, pela associação, em um mesmo stent, de drogas que atuem de forma mais eficiente num determinado mecanismo de ação e sinergicamente com outros serem mais eficientes.

O excessivo aumento da hiperplasia neste estudo talvez tenha sido provocado pelo *follow up* tardio, que durou em média  $17,6 \pm 4,6$  meses para o grupo dexametasona e de  $17,9 \pm 4,5$  meses para o grupo placebo. Esse detalhe, que contrasta com o que se observa na literatura, pode ter exercido alguma influência na quantidade aferida.

Os dados do presente estudo mostram aumento não significativo da taxa de reintervenção percutânea no período de *follow up* entre os grupos. A correlação desses dados com o volume de obstrução arterial apresenta certa incongruência. Com uma minuciosa análise da amostra percebe-se que ela era composta de pacientes multiarteriais e que num período de *follow up* tão longo lesões não alvos do tratamento evoluíram e atingiram valores críticos, a ponto de merecerem tratamento percutâneo.

A pequena taxa de revascularização cirúrgica do miocárdio foi semelhante às relatadas na literatura, porém foi menor no grupo dexametasona comparada à do grupo placebo.

#### *Limitações do estudo*

Evidentemente este estudo apresenta limitações. A amostra acabou sendo pequena para os propósitos iniciais, pois, dos 133 pacientes recrutados entre os que procuraram o Serviço de Hemodinâmica do Hospital da Irmandade da Santa Casa de Curitiba, apenas 100 foram eleitos para a análise das imagens ultra-sonográficas. O tempo de seguimento dos pacientes foi excessivamente longo, pois permitiu coleta



de dados de forma muito dispersiva. Por outro lado, refletiu o que ocorre no mundo real pela média de tempo que durou esse *follow up*, pois, de forma geral, os pacientes se submetem a reintervenções angioplásticas por indicadores clínicos e não para simplesmente cumprirem protocolos rígidos de pesquisas científicas. Uma avaliação de doença feita, por exemplo, no 3º-4º mês pode, em função da evolução da doença, ser diferente da realizada no 9º ou 10º mês. Não foi encontrado na literatura *follow up* tão disperso em quase 18 meses, tempo que durou a investigação.

## 5 CONCLUSÕES

Do exposto pode-se concluir:

1. a dexametasona veiculada no Biodivysio DD PC Stent não inibe o volume de hiperplasia neo-intimal mensurada por ultra-som intracoronário;
2. a dexametasona diminui o volume de obstrução intra-stent medido por ultra-som intracoronário;
3. comparada com o grupo controle, a dexametasona não diminuiu a reestenose intra-stent;
4. a dexametasona, pela tendência que apresentou de inibir a hiperplasia neointimal em artéria coronária, merece novas investigações, com inclusão de maior número de pacientes nas amostras.

## REFERÊNCIAS

- 1 Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstructions description of a new technic and a preliminary report of its application. *Circulation* 1964; 30:654-70.
- 2 Gruntzig AR, Senning A, Siengenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis:percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*1979; 301:61-8.
- 3 Gruntzig A, Hirzel H, Goebel N, Gattiker R, Turina M, Myler R, Stertz S, Kaltenbach M. [Percutaneous transluminal dilatation of chronic coronary stenoses. First experiences]. Abstract Article in German. *Schweiz Med Wochenschr* 1978 Nov 4; 108 (44):1721-3.
- 4 Schneider J, Gruntzig A. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: morphological findings in 3 patients. *Pathol Res Pract* 1985 Oct; 180 (4):348-52.
- 5 Simpson JB, Baim DS, Robert EW, Harrison DC. A new catheter system for coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1982 Apr 1; 49 (5):1216-22.
- 6 Gruentzig AR, Meier B. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. The first five years and the future. *Int J Cardiol*1983; 2 (3-4):319-23.
- 7 Roubin GS, King SB Brd, Douglas J S Jr. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: the Emory University Hospital experience. *Am J Cardiol*1987 Jul 31; 60 (3):39B-43B.
- 8 Kent KM. Reestenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am. J Cardiol* 1988 May 9;61 (14):67G-70G.
- 9 Callif RM, Forten DF, Frid DJ, Harlan WR 3rd, OhmarEM, Bengton JR, Nelson CL, Tchong JE, Mark DB, Stack RS. Restenosis after coronary angioplasty: an overview. *J Am Coll Cardiol* 1991 May; 17 (6suppl B):2B-13B.
- 10 Holmes DR Jr, Vliestra RE, Smith HC, Vetrovec GW, Kent KM, Cowley MJ, Faxon DP, Gruentzig AR, Kelsey SF, Detre KM et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): A report from PTCA Registry of the National Heart, Lung and Blood Institute. *Am J Cardiol* 1984 Jun 15,53 (12):77C-81C.
- 11 Erbel R, Haud M, Hopp HW, Franzen D, Rupprech HJ, Heublein B, Fisher K, de Jaegere P, Serruys P, Rutsh W, Probst R. Coronary artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. Reestenosis Stent Study Group. *N Engl J. Med* 1999 Dec 3; 339 (23):1672-8.
- 12 Fishman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M. et al. A randomized comparison of coronary – stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease.

- Stent Restenosis Study Investigators. *N. Engl J Med* 1994 Aug 25; 331 (8):496-501.
- 13 Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeney F, Macaya C, Rutsch W, Heindrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P et al. A comparison of balloon expandable – stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Bennesstent study Group. *N Engl J Med* 1994 Aug 25; 331 (8):489-95.
  - 14 Schatz RA, Palmaz JC, Tio FO, Garcia F, Garcia O, Reuter SR, Balloon expandable intracoronary stents in the adult dog. *Circulation* 1987; 76:450-7.
  - 15 Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N. Engl J Med* 1987; 316:701-6.
  - 16 Popma JJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Campbell A, Chuanq IC, Clark C, Merritt AJ, Bucher TA, Leon MB. Vascular complications after balloon and new device angioplasty. *Circulation* 1993 Oct; 88 (4 Pt1):1569-78.
  - 17 Waksman R, King SB, 3rd, Douglas JS, Shen Y, Ewing H, Mueller L, Ghazzal ZM, Weintraub WS. Predictors of groin complications after balloon and new device coronary intervention. *Am J Cardiol.* 1995 May 1; 75 (14):886-9.
  - 18 Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, Gaglione A, Goldberg SL, Tobis JM. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995 Mar 15; 91 (6):1676-88.
  - 19 Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH; CLASSICS investigators. Double blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102:624-629.
  - 20 Leclercq F; Grolleau R. Mechanisms of restenosis after coronary angioplasty. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996 Mar; 89 (3):359-65.
  - 21 Mintz GS; Popma JJ; Pichard A.D; Kent KM; Satler LF; Wong C; Kong MK; Kovach JA; Leon BM. Arterial remodeling after Coronary Angioplasty: a series intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94:35-43.
  - 22 Desmet W, Vrolix M, De Scheerrder I, Van Lierd J, Willemens JL, Piessens J. Angiotensin – converting enzyme inhibition with fosinopril sodium in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1994 Jan; 89 (1):385-92.
  - 23 No authors listed. Does the new angiotensin converting enzyme inhibitor cilazapril prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty? Results of the MERCATOR study: a multicenter, randomized, double-blind placebo controlled trial. Multicenter European Research Trial with Cilazapril after Angioplasty to prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (Mercator) Study Group. *Circulation* 1992 Jul; 86 (1):100-10.

- 24 Weintraub WS, Boccuzzi SJ, Klein JL, Kosinski AS, King SB 3<sup>rd</sup>, Ivanhoe R, Cedarholm JC, Stillabower ME, Talley JD, Demaio SJ, et al. Lack of effect of lovastatin on restenosis after coronary angioplasty. Lovastatin Restenosis Trial Study Group. *N Engl J Med* 1994 Nov 17; 331 (20):1331-7.
- 25 Serruys PW, Foley DP, Jackson G, Bonnier H, Macaya C, Vrolix M, Branzi A, Shepherd J, Suryapranata H, de Feyter PJ, Melkert R, Van Es GA, Pfister PJ on behalf of the FLARE study group. A randomized placebo – controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty. *European Heart Journal* 1999; 20:58-69.
- 26 Bertrand ME, Mc Fadden EP, Fruchart JC, Van Belle E, Commeau P, Grollier G, Bassand JP, Machecourt J, Cassagnes J, Mossard JM, Vacheron A, Castaigne A, Danchin N, Lablanche JM. Effect of pravastatin on angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty. The PREDICT Trial investigators. Prevention of Restenosis by Elisor after Transluminal Coronary Angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1997 Oct; 30 (4):863-9.
- 27 Gershlick AH, Springgins D, Davies SW, Syndercombe Court YD, Timmins J, Timmis AD, Rothman MT, Layton C, Balcon R. Failure of poprostenol (prostacyclin, PGI<sub>2</sub>) to inhibit platelet aggregation and to prevent restenosis after coronary angioplasty: results of a randomized placebo controlled trial. *Br Heart J* 1994 Jan; 71 (1):7-15.
- 28 Hoberg E, Dietz R, Frees U, Katus HA, Rauch B, Schomig A, Shuler G, Schwartz F, Tillmanns H, Niebauer J et al. Verapamil treatment after coronary angioplasty in patients at high risk of recurrent stenosis. *BR Heart J* 1994 Mar; 71 (3):254-60.
- 29 O'Keefe JH Jr, Giorgi LV, Hartzler GO, Good TH, Ligon RW, Webb DL, Mc Callister BD. Effects of diltiazem on complications and restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1991 Feb 15; 67 (5):373-6.
- 30 Savage MP, Goldberg S, Mac Donald RG, Bass TA; Margolis JR, Whitworth HB, Andrew ST, George V, Michael C, Alfred AB, Patrick K, John WH, James AH, Paul G, Carl JP. For the M-Heart study group Philadelphia PA, Multi – Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial II: a placebo – controlled trial of thromboxane blockade in the prevention of restenosis following coronary angioplasty. *Am Heart J* 1991 Vol 122:1239-43.
- 31 Faxon D, Spiro T, Minor S, Douglas J, Cote G, Drosti K. Low molecular weight in prevention of restenosis after angioplasty results of enoxaparin restenosis (ERA) trial. *Circulation* 1994 vol. 90:908-14.
- 32 Pepine CJ, Hirshfeld JW, Mac Donald RG, Henderson MA, Bass TA, Goldberg S, Savage MP, Vetrovec G, Cowley M, Taussig A et al. A controlled trial of corticosteroids to prevent restenosis after coronary angioplasty. M – Heart Group. *Circulation* 1990 Jun; 81 (6):1753-61.
- 33 Oberhoff M, Baumbach A, Hermann T, Diehl C, Maier R, Athanasiadis A, Herdeq C, Bohnet A, Haase KK, Voelker W, Baildon R, Veldhor S, Karsch KR. Local and systemic delivery of low molecular weight heparin following PTCA: acute results

and 6 months follow up of the initial clinic experience with the porous balloon (PILOT study). Preliminary Investigation of local Therapy Using Porous PTCA balloons. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998 Jul; 44 (3):267-74.

- 34 Sick PB, Gelbrich G, Kalnins U, Erglis A, Bonan R, Aengevaeren W, Elsner D, Lauer B, Woinke M, Brosteanu O, Schuler G. Comparison of early and late results of a Carbofilm – coated stent versus a pure high grade stainless steel stent (the Carbostent – Trial). *Am J Cardiol* 2004 Jun 1; 93 (11):1351-6, A5.
- 35 Kastrati A, Schoming A, Dirschinger J, Mehilli J, Von Welser N, Pache J, Schuhlen H, Schilling T, Schmitt C, Neumann FJ. Increased risk of restenosis after placement of gold – coated stents: results of a randomized trial comparing gold – coated steel stents in patients with coronary artery disease.
- 36 Lewis AI, Stralford PW. Phosphorylcholine – coated stents. *Long Term. Eff Med Implants* 2002; 12 (4):231-50.
- 37 Hinohara T, Robertson GC, Selmon MR, Vetter JW, Rowe MH, Braden LJ, McAuley BJ, Sheehan DJ, Simpson JB. Restenosis after directional coronary atherectomy. *Am Coll Cardiol* 1992 Sep; 20(3):623-32.
- 38 Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA, Whitlow PL, Hofling B, Simonton CA, Masden RR, Serruys PW, Leon MB, Williams DO, King SB, Mark DB, Isner J.M., Holmes DR, Ellis SG, Lee KL, Keecer JP, Berdan LG, Hinohara T, Calife R.M, for the CAVEAT group. A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. The CAVEAT study group. *N Engl J* 1993; v 329:221-7.
- 40 Reifart N, Vandormael M, Krsjcar M, Gohring S, Preusler W, Schwartz F, Storger H, Hofmann M, Klopper J, Muller S, Haase J. Randomized comparison of angioplasty of complex coronary lesions at a single center. Excimer laser, Rotational atherectomy and Balloon Angioplasty Comparison (ERBAC). *Circulation* 1997; v96:91-8.
- 41 Teirstein P.S, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Morris NB, Leon MB, Tripuraneni P. Catheter based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting (SCRIPSS). *N Engl J Med* 1997 v336:1697-703.
- 42 Leon MB, Teirstein P.S, Moses JW, Tripuraneni P, Lansky AJ, Jani S, et al. Localized intracoronary gamma – radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting (GAMMAI). *N Engl J Med* 2001; 344:250-6.
- 43 Saunders RN, Metcalfe MS, Nicholson ML. Rapamycin in transplantation: a review of the evidence. *Kidney Int* 2001; 59:3-16.
- 44 Marx SO, Jayaraman T, Go lo Marks AR, Rapamycin – FKBP inhibit cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1995; 76:412-17.
- 45 Mohacsi PJ, Tuller D, Hulliger B, Wijngaard PLJ. Different inhibitory effects on immunosuppressive drugs on human and rat aortic smooth muscle and

- endothelial cells proliferation stimulated by platelet-derived growth factor. *J Heart Lung Transp* 1997 16:484-92.
- 46 Carter AJ, Bailey LR, Llanos G, Liewallen W, Kopia G, Papandreou G, Narayan P, Falotico R, Adelman S, Leon MB. Stent based sirolimus delivery reduces neointimal proliferation in a porcine coronary model of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2000 35:13A. Supplement A (Abstract).
  - 47 Souza JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto I M, Staico R, Mattos L.A, Souza AG, Popma JJ, Serruys PW. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; 103:192-5.
  - 48 Morice MC, Serruys PW, Souza JE, Fajadet J, Hayashi EB, Perin M, Colombo A, Schuller G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R, (Ravel Study Group). A randomized comparison of a sirolimus eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J* 2002; 346:1773-80.
  - 49 Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, B.A., and Kuntz RE for the SIRIUS Investigators.
  - 50 Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, and Mary E. Russell. TAXUS I: Six and twelve – Month Results From a Randomized, Double – Blind Trial on a Slow Release Paclitaxel – Eluting Stent for De Novo Coronary Lesions. *Circulation* Jan 2003; 107:38-42.
  - 51 Colombo A, Drzewiecki J, Banning A et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate release polymer-based paclitaxel-eluting stent for coronary artery lesions. *Circulation* 2003; 108:788-94.
  - 52 Stone WG, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy CD, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME for the TAXUS-IV Investigators. A Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting Stent in Patients with Coronary Artery Disease. *Neng J Med* 2004; 350:221-31.
  - 53 Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, O'Shaughnessy CD, DeMaio S, Hall P, Popma JJ, Koglin J, Russell ME, for the TAXUS V investigators Comparison of a Polymer – Based Paclitaxel – Eluting Stent in Patients with a Bare Metal Stent in Patients with Complex Coronary Artery Disease A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005; 294:1215-1223.
  - 54 The Paris course revascularization. Euro PCR04: Understanding Inflammation in Atherosclerosis. Implications for Percutaneous Intervention (Euro PCR04), 2004:37-38.
  - 55 Kornowski R, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Wu H and Leon MB. In stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:224-30.

- 56 Villa AE, Guzman LA, Chen W, et al Local delivery of dexametasone for the prevention of neo intimal proliferation in a rat model of balloon angioplasty. *J Clin* 1994; 93:1243-9.
- 57 Vadas P. The efficacy of anti inflammatory agents with respect to extracellular phospholipase A2 activity. *Life Sciences* 1982; 30:155-62.
- 58 Clowes AW, Reidy MA, Clowes MM. Kinetic of cellular proliferation after arterial injury. I smooth muscle growth in the absence of endothelium.
- 59 Berk BC, Vallega G, Griendling KK, Gordon JB, Cragoe EJ Jr, Canessa M, Alexander RW. Effects of glucocorticoids of Na/H exchange and growth in cultured vascular smooth muscle cells. *J Cell Physiol* 1988; 137:391-401.
- 60 Longenecker JP, Kilty LA, Johnson LK, Glucocorticoids inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation influence of homologous extracellular matrix and serum mitogens. *J Cell Biol* 1984; 98:534-40.
- 61 Lee CW, Chae JK, Lim HI, Hong MK, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Prospective randomized trial of corticosteroids for the prevention of restenosis after intracoronary stent implantation. *Am Heart J* 1999; 138:60-63.
- 62 Pepine CJ, Hirschfeld JW, MacDonald RG, Henderson MA, Bass TA, Goldberg S, Savage MP, Vetrovec G, Cowley M, Taussig AS. A controlled trial of corticosteroids to prevent restenosis after coronary angioplasty. M-Heart Group. *Circulation* 1990; 81:1753-6.
- 63 Stone GW, Rutherford BD, Hartzler GO, Mc Conahay DR, Johnson WL, George LV, Ligon RW, Hartzler GO. A randomized trial of corticosteroids for the prevention of restenosis in 102 patients under going repeat coronary angioplasty. *Cathet Car Cardiovasc Diag* 1989; 18:227-31.
- 64 Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Ribichini F, Russo P, Proietti I, Ghini AS, Ferrero V, Chiarello L, Gioffre PA, Romeo F, Crea F Immunosuppressive Therapy for the Prevention of Restenosis after Coronary Artery Stent Implantation (IMPRESS Study) *J Am Coll Cardioll* 2002; 346:1773-80.
- 65 Lui X, Huang Y, Hanet C, Vandormael M, Legrand V, Dens J, Vandebossche JL, Missault L, Vrints C De Scheerder I. Study of antirestenosis with the Biodivysio dexamethasone – eluting stent STRIDE: A first human multicenter pilot trial *Catheter Cardiovascular Interv* 2003 Oct; 60(2):172-8 discussion 179.
- 66 Hoffmann R, Langenberg R, Radke P, Franke A, Blindt R, Ortlpp J, Popma JJ, Weber C, Hanrath P, Evaluation of a high dose dexametasone – eluting stent. *Am J Cardiol* 2004 Jul 15; 94(2):193-5.
- 67 Abizaid A, Karnowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wu Hongsheng, Popma JJ, Leon MB. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardioll* 1998; 32, 584-9.



- 68 Stanton A G. Primer of Biostatistics – Version 4.0 MC Graw Hill – Fourth Edition- New York – 1997 ( manual com 473 páginas ).
- 69 Epi – Info – Centers for Disease Control & Prevention ( CDC ), USA. World Health Organization Geneva. Switzerland. Epi – Info, Version 6.04b – January 1997 – A World Processing, Database and Statistics Program for Public Health.
- 70 Favaloro, R G – Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion.. Operative technique. Ann Thorac Surg 1968; 5:334.
- 71 Dussaillant G R, Mintz G S, Pichard A D, et al. Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis. J Am Coll Cardiol. 1995; 26:720-724.
- 72 Costa M A, Sabate M, van der Giessen W J et al. Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy. Circulation 1999; 100:789-92.
- 73 The ERASER investigators. Acute platelet inhibition with abciximab does not reduce in-stent restenosis ( ERASER study ). Circulation. 1999; 100; 799-806.
- 74 Lincoff A M , Furst J G, Ellis S G, Tuch R J, Topol E J. Sustained local delivery of dexamethasone by a novel intravascular eluting stent to prevent restenosis in the porcine coronary injury model. J Am Coll Cardiol 1997; 29(4):808-16.

**Anexo**

**TRADUÇÃO DA DISSERTAÇÃO EM INGLÊS**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
MEDICINE SCHOOL  
PROGRAM OF POST GRADUATION IN CARDIOLOGY  
AND CARDIOVASCULAR SCIENCES**

**LAZARO CLAUDOVINO GARCIA**

**EFFECT OF DEXAMETASONE DRIVEN BY STENT BIODIVYSIO DD PC  
ON THE CORONARY NEOINTIMAL HYPERPLASY:  
AN ULTRASONOGRAPHIC EVALUATION**

**PORTO ALEGRE  
DECEMBER, 2006**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
MEDICINE SCHOOL  
PROGRAM OF POST GRADUATION IN CARDIOLOGY  
AND CARDIOVASCULAR SCIENCES**

**LAZARO CLAUDOVINO GARCIA**

**EFFECT OF DEXAMETASONE DRIVEN BY STENT BIODIVYSIO DD PC  
ON THE CORONARY NEOINTIMAL HYPERPLASY:  
AN ULTRASONOGRAPHIC EVALUATION**

**Dissertation for Master's Degree in the  
Program of Post Graduation in Cardiology  
and Cardiovascular Science of the Univer-  
sidade Federal of Rio Grande do Sul to  
obtain the title of Master.**

**Oriented by Alcides Zago MD**

**PORTO ALEGRE  
DECEMBER, 2006**

## **I dedicate this work to**

My parents

My professors

My wife Carmen, always an indefatigable companion.

My children:

Raphael, who, by entering Medicine School, became my greatest stimulation.

Thaís, an example of perseverance and strength.

Annelisa, for her tenaciousness and sense of responsibility.

## **I thank the following:**

Professor Dr. Alcides Zago,  
For the friendship, support and effort to bring me to Master's Degree in Cardiology for the Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Professor Dr. Nadine Clausell,  
Coordinator for the Post Graduation Program in Cardiology and Cardiovascular Science of the Universidade Federal do Rio Grande do Sul for the opportunity to attend this greatly respect institution.

Professor Dr. Ronaldo Rocha Loures,  
Who supported me enormously to start my major in U.F.P.

Dr. Stefan da Costa Silveira,  
Indefatigable co-worker from Hemodynamics Service – Digicor from Santa casa de Misericórdia de Curitiba.

Dr. Paulo Roberto Corrêa Braga,  
Physician responsible for clinical assistance on interns at the Hospital.

Dr. Alexandre Abizaid, Dr. Leandro Lasave, Dr. Ricardo Cavalcante  
(Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia), for their great work in analyzing the ultrasound tapes.

Dr. Fausto Feres,  
who even at distance contributed with his manuscript in the organization of this work.

My co-workers at attendances  
At various Units in which the patients were being assisted.

Dr. Paulo Ricardo Góes,  
Resident doctor responsible for patient clinical data collecting.

Biologist Marcio Garcia Laureano Leme,  
Coordinator of the study, responsible for data randomization and storage.

Nurses and and technicians at Hemodynamics Service – Digicor from Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, for their full dedication and care for the patients.

The assistance doctors, my co-workers,  
At the several units in which the patients were being assisted.

The reception desk,  
Whose dedication and care have always made patients feel comfortable.

Luiz Marcos Borges,  
Who, ever since the beginning of this work was the responsible for the typing and countless corrections.

All colleagues who cooperated with patients at their clinics.  
It would be extremely difficult to name them all without take the chance of being unfair by forgetting one of their names.

## TABLE OF CONTENTS

<b>1 INTRODUCTION</b> .....	66
<b>2 CASUISTICS AND METHODS</b> .....	77
2.1 PATIENT SELLECTION .....	77
2.2 STUDY DESIGN .....	78
2.3 BIOCOMPATIBLE BIODIVYSIO DRUG-DELIVERY PC-STENT CHARACTERISTICS....	79
2.4 PROCEDURES AND TECHNICAL ASPECTS OF STENT IMPLANTATION .....	80
2.5 LATE INTRACORONARY ULTRASOUND EVALUATION AND REESTUDY .....	82
2.6 ULTRASONOGRAPHIC ANALYSIS .....	84
2.7 DEFINITIONS OF QUANTITATIVE VARIABLES .....	85
2.8 OTHER DEFINITIONS .....	86
2.9 STATISTICS ANALYSES .....	86
2.10 PROCEDURE CARDIOGRAPHIC ASPECTS .....	87
<b>3 RESULTS</b> .....	88
3.1 CLINICAL CHARACTERISTICS .....	88
3.2 ANGIOGRAPHIC CHARACTERISTICS .....	90
3.3 PROCEDURES .....	93
3.4 IMMEDIATE AND LATE RESULTS .....	93
<b>4 DISCUSSION</b> .....	99
<b>5 CONCLUSION</b> .....	104
<b>REFERENCES</b> .....	105

## PICTURE LIST

PICTURE 1 - SEQUENCE OF THE INFLAMMATORY PROCESS AND FORMATION OF RESTENOSIS LESION .....	73
PICTURE 2 - DRUG ACTION MECHANISM OF SIROLIMUS AND PACLITAXEL .....	74
PICTURE 3 - FLOW CHART .....	79
PICTURE 4 - DEXAMETHASONE STENT PREPARATION .....	81
PICTURE 5 CLINICAL EVALUATION .....	83
PICTURE 6 - MECHANICAL PULL-BACK DEVICE .....	84
PICTURE 7 - ULTRASOUND EQUIPMENT .....	84
PICTURE 8 - NEO-INTIMAL HYPERPLASIA .....	87
PICTURE 9 - ABSENCE OF NEO-INTIMAL HYPERPLASIA .....	87

## LIST OF TABLES

TABLE 1 - PATIENTS' CLINICAL CONDITION EVALUATION IN STUDY GROUPS .....	88
TABLE 2 - PATIENTS' CLINICAL CHARACTERISTICS IN STUDY GROUPS .....	89
TABLE 3 - VESSEL ANGIOGRAPHIC EVALUATION AND TYPES OF LESION IN STUDY GROUPS .....	90
TABLE 4 - QUANTITATIVE CORONARY ANGIOGRAPHIC EVALUATION IN STUDY GROUPS .....	91
TABLE 5 - NUMBER OF RESTENOSIS PATIENTS ON FOLLOW-UP, IN STUDY GROUPS .....	91
TABLE 6 - MINIMUM LUMINAL DIAMETER EVALUATION (LATE LOSS) BY QUANTITATIVE CORONARY ANGIOGRAPHY .....	92
TABLE 7 - TECHNICAL ASPECTS OF PROCEDURES IN STUDY GROUPS .....	93
TABLE 8 - CLINICAL EVOLUTION ANGIOPLASTY IN THE STUDY GROUPS AFTER 6 MONTHS .....	94
TABLE 9 - INTRA-STENT DESCRIPTIVE STATISTICS AFTER IMPLANTATION, ACCORDING TO ULTRASOUND FINDINGS .....	94
TABLE 10 - DESCRIPTIVE STATISTICS OF INTRA-STENT VOLUMES DURING FOLLOW-UP ACCORDING ON DATA GIVEN BY ULTRASOUND .....	95
TABLE 11 - INTRA-STENT VOLUME DESCRIPTIVE STATISTICS POST-IMPLANTATION AND FOLLOW-UP, ACCORDING TO ULTRASOUND FINDINGS .....	96
TABLE 12 - DESCRIPTIVE STATISTICS IN COMPLEMENTARY ANALYSES BY ULTRASOUND .....	97



## LIST OF GRAPHICS

GRAPHIC 1 - RISK FACTORS EVALUATION IN PATIENTS IN STUDY GROUPS .....	89
GRAPHIC 2 - RESTENOSIS AT FOLLOW-UP, IN STUDY GROUPS .....	91
GRAPHIC 3 - MINIMUM LUMINAL DIAMETER EVALUATION (LATE LOSS) BY QUANTITATIVE CORONARY ANGIOGRAPHY .....	92
GRAPHIC 4 - OBSTRUCTION RATE IN STUDY GROUPS .....	95
GRAPHIC 5 - MINIMUM LUMINAL DIAMETER EVALUATION (LATE LOSS) ON ULTRASOUND EVALUATION .....	97
GRAPHIC 6 - INITIAL AND FOLLOW-UP LUMINAL DIAMETER EVALUATION .....	98

## ABBREVIATIONS

AHI	Intimal hyperplasia area
ALM	Minimal luminal area
AS	Stent area
BENESTENT	Belgium Netherlands Stent Study
CCS	Canadian Cardiology Society
DA	Anterior descendent artery
DLM	Minimal luminal diameter
DLMFP	Minimal luminal diameter on follow-up
ELUTES	European Evolution of Paclitaxel Eluting Stent Trial
FDA	Food and Drug Administration
MEE	External elastic membrane area
QCA	Angiographic quantitative analysis
SIRIUS	SIRollImmUS Eluting Stent
STRESS	North American Stent Restenosis Study
STRIDE	Study of Restenosis with the Biodvysio Dexamethasone – Eluting Stent
TAXUS	placiTAXel – eluting Stent
TCA	activated coagulation time

## SUMMARY

Restenosis is still the main problem concerning coronary angioplasty, as evidenced in the reviews of the first procedures made by Gruntzig. Since that, a solution has been searched. Several drugs systemically administrated were tested but none of them produced any successful results. Atherectomy, angioplasty using laser beams and brachytherapy were introduced expecting to succeed but the restenosis rates were insignificantly changed. Brachytherapy, which showed better results, added other complications – among them the candy wrapper effect (edge effect) and acute thrombosis. The use of stents in this process as part of therapeutic arsenal reduced significantly the restenosis process but they did not finish it. The use of stents coated in Sirolimus and paclitaxel has been showing excellent results when compared to ordinary prostheses. Stents presenting these characteristics represent the latest and most efficient advance in intra-stent restenosis therapeutics. The aim of this research is testing a drug with great anti-inflammatory power, therefore with a different action mechanism, and verifies its blocking action in neo-intimal hyperplasia formation, which is responsible for intra-stent restenosis. A double-blinded randomized research was conducted. A sample of 133 individuals was divided into two groups. One of these groups containing 49 patients received Biodivysio DD PC Stents coated in dexamethasone whereas the other 51 patients received the stents coated in physiological saline solution. The patients were examined before and after the interventions with the use of intra-cordial ultrasound. After a period varying between 6 to 18 months, the same patients were reexamined through angiography and ultrasound to compare ultrasonographic variables, especially neo-intimal hyperplasia and the rate of stent blocking in both groups. The patients who received stents coated in dexamethasone presented a lower level of neo-intimal hyperplasia compared to those who received the stents only coated in physiological saline solution ( $23,78 \pm 23,48$  median 15,20 versus  $35,12 \pm 30,50$  median 27,75 from the control group) ( $p=0,068$ ); the level of intra-stent blocking was also lower than the dexamethasone group ( $15,91 \pm 13,46$  median 13,02 versus  $22,13 \pm 14,62$  median 19,64 from the control group) ( $p=0,024$ ). However these figures were bigger than those collected from Sirolimus and paclitaxel coated stents, which permits us to draw a conclusion that Biodivysio DD PC stents coated in dexamethasone do not lower the formation of neo-intimal hyperplasia; it lowers the rate in blocking volume and do not lower intra-stent restenosis rate.

## 1 INTRODUCTION

Restenosis is still the main problem concerning coronary angioplasty, unfortunately not completely solved. The preoccupation is not new and started in the end of the 1970's, soon after Gruntzig had performed his first procedures.

The use of prosthetic instruments within blood vessels obstructed by atherosclerotic platelets, looking like catheters widely used nowadays, was firstly proposed by Dotter and AI in 1964<sup>1</sup>, intended to maintain the arterial permeability, well before the introduction of this method by Gruntzig. The idea of incorporating this type of percutaneous treatment of atherosclerotic arterial obstructive lesions did not progress due to enormous technical difficulties and material limitation. In 1977, Gruntzig performed the first percutaneous coronary transluminal angioplasty on human beings making use of catheters with minimized balloons.<sup>2</sup> The lesions of stenosis approached at that time followed determined criteria and, today, they're considered extremely simple. They were concentric, proximal, non-calcified and short-lengthened.<sup>3</sup> Even having favorable profile, the angiographic reviews of those first procedures showed what it is, up to now, the main problem of this kind of therapeutic intervention: restenosis.<sup>4</sup>

However, this method evolved and much progress, as the development of thinner catheters carrying low profile balloons, associated to ridden metal guides, broadened the application for angioplasty treatment.<sup>5</sup> Even presenting great potential, the method of revascularizing the myocardium percutaneously with the balloon catheter has been largely researched on some limitation related to procedures. Among those the coronary restenosis for its high incidence and consequences represents, possibly, the most adverse event in late evolution of coronary angioplasty.<sup>6</sup>

Restenosis is concretely detected by cineangiocardiology when a reduction in arterial lumen equal or superior to 50% is visualized. It is used to appearing within the first four months and hits 30% to 50% of patients treated with conventional balloon catheters.<sup>7-10</sup> When the stents came up, this rate has been reduced down to 18% to 30%.<sup>11-13</sup> Undoubtedly a progress, however, too modest for a so promising type of intervention.

Palmaz and cooperators introduced, in 1985, the use of stents built on balloons, especially in peripheral areas, initially in peripheral arteries. Since then Palmaz – Schatz, Puel and Sigwart<sup>14-15</sup> definitely consolidated the use of the method the way we know it today.

The use of stents in atherosclerotic coronary disease treatment emerged severe complications among them, sub-acute thrombosis, which, besides the vigorous anti-coagulating regime that increased the stay hospital time, was also associated to serious hemorrhagic complications.<sup>16-17</sup>

The Belgium Netherlands Stent Study (BENESTENT)<sup>13</sup> and the North American Stent Restenosis Study (STRESS) published in 1994, separately compared the Palmaz – Chatz stent and the angioplasty with conventional balloon catheter. They demonstrated that the stents were effectively capable of reducing the rates of angiographic restenosis and introduced the use of this method as an effective treatment.

By the end of the 1990's, the use of stents in coronary intervention hit 84.2%. Whereas the use of stents reduced restenosis by mechanically avoiding the acute plastic retraction and the negative reshaping of the vessels, it demanded, on the other hand, an aggressive anti-coagulation that, even though caused 3.7% of sub-acute thrombosis,<sup>12-13</sup> very similar to those found at simple angioplasty.

A drastic reduction of thrombosis rate, usually present in classic anti-coagulating therapy, was achieved by implanting stents, guided by intra-coronary ultrasound, by applying high pressure during the release of these endoprosthesis, and by associating anti-platelet therapy with aspirin and ticlopidine(tienopiridin). Among the tienopiridin, clopidogrel is preferred due to its high tolerance and low incidence of subcutaneous “rush” and neutropenia.<sup>19</sup>

The immediate consequence of restenosis is the myocardial ischemia, leading to new interventions for treatment and, this way, avoid the upcoming of acute coronary syndrome and myocardium infarction.

Restenosis process is formed by the fundamental components. The first is acute vessel elastic retraction that occurs soon after or up to 24 hours after an angioplasty with balloon catheter (restenosis). The second component is the negative geometric reshaping, which develops later, and produces a reobstruction of the arterial lumen, which was verified using the IVUS (intra vessel ultra-sound)<sup>20-22</sup> that allows the visualization of medium inner layers of the arteries walls.<sup>21</sup> The migration

and proliferation of smooth muscle cells, and also of fibroblasts and the synthesis of cell matrix are other components that participate of the restenosis obstructive lesion, a.k.a. neo intimal hyperplasia.

In the beginning, due to the impossibility to minimize the elastic retraction and the negative reshaping, both components of restenosis, all efforts were aimed to the discovery of a drug that could act on neo intimal hyperplasia and suppress it.

Randomized studies were designed with control groups in search for a solution for restenosis problem. Several drugs were tested via systemic use with the purpose of reduce or even stop the process. The inhibitors of conversion enzyme, i.e. fosinopril<sup>22</sup> and cilasapril<sup>23</sup> among other didn't produce any effect on restenosis and other clinic results at longtime basis. Cholesterol reducers, among them, lovastatin<sup>24</sup>, fluvastatin<sup>25</sup> and pravastatin<sup>26</sup> did not inhibit the restenosis process but worked well as hipolipemiant. Esoprostenol, a prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) used before, during 36 hours after the coronary angioplasty was unable to prevent or reduce the rates of restenosis<sup>27</sup>. The same picture was observed with calcium canal blockers<sup>28-29</sup>, inhibitors of thromboxane<sup>30</sup>, heparin<sup>31</sup> and anti-inflammatory<sup>32</sup>.

The systemic drug release intended to prevent or reduce restenosis did not succeed. The great necessity of large doses, always associated with undesired side effects and low concentrations, reached in the range of action contributed to the deserting of this option. The injection of drugs added by catheters on lesions did not show any satisfactory results because they would turn the process into a much more complex procedure and did not permit the release of an adequate dose of the drug on the injured area as well.<sup>33</sup>

The intracoronary stents, at first used for emergency events such as acute occlusion of vessels and dissections occurred after angioplasties with balloon catheters, had their used broadened and the main use is related to restenosis treatment.

Two large randomized and multi-centric studies (BENESTENT and STRESS) investigated the stents comparing them to the conventional angioplasty with balloon catheter in patient presenting stable angina.<sup>12-13</sup>

These studies showed a indubitable superiority (BENESTENT 22% X 32%,  $p < 0.05$ ) and (STRESS 31% x 42%,  $p < 0.05$ ) in restenosis reduction by showing effectiveness, efficiency and security when compared to conventional angioplasty on

treatment of patients presenting stable angina as a consequence of stenosis lesions in the coronary tree.

The systemic use of drugs did not succeed due to the lack of necessary concentrations, despite of the researchers' effort and creativity, to exert its effects on the affected areas.

Based on this information, obtained by experience, a logical thought would lead us to the idea that if such drugs exerted their effects on the chemical substratum, subadjacently placed at the area where the angioplasty was performed, it could cause better results and contribute to the reduction of restenosis. The adequate local concentration was not achieved due to the high doses required and undesirable side effects, as well.

Stents, for acting on the elastic retraction and the arterial reshaping, working as a true support, definitely contributed to strongly decrease restenosis effects, as proved by STRESS and BENESTENT studies.

In the research for the ideal stent, many materials and coatings were developed to achieve the best spatial arrangement of the metallic structure to reduce the incidence of restenosis.

The search for the most hemocompatible stents involved tests with carbofilm coating<sup>34</sup>, gold coating<sup>35</sup> and phosphorylcholine coating<sup>36</sup> endoprosthesis. Despite the good response on hemocompatibility, they were not capable of reducing restenosis.

Based on this principle, they have tried to develop devices that could mechanically reduce the volume of burden plaque. Then the directional<sup>37-38</sup> and rotational atherectomies<sup>39</sup> were introduced, and also the laser angioplasty.<sup>40</sup> All these techniques, apparently hopeful, did not give the expected results which was reducing the restenotic process in a clear basis.

In the 1990's, a new therapeutic modality called brachytherapy was introduced in the therapeutic arsenal to stop restenosis. Several studies<sup>41-42</sup> tested several radioactive sources in post balloon and intra-stent restenosis. Although they reduced restenosis, especially in diabetic patients, two important complications were reported: stenosis on stents borders (the paper candy effect) and late thrombosis. These side effects associated with the complexity of using such method has discouraged doctors.

More recently, new stents coated with a platform able to retain and release drugs after implants have been developed. This brilliant idea was conceived after the discovery on how conventional stents behave when facing restenosis. It is known that conventional stents simply work as supporting structure that prevent proliferation caused by injuries produced during angioplasty procedures. By using drug-eluting stents, a local release is achieved with adequate concentrations, without the inconveniences of super dosing in systemic usage, and at the same time, the other two components of restenosis – elastic retraction and negative reshaping would be neutralized. The production of a stent with these characteristics would be the perfect device to act on restenosis on each of its basic components.

The first drug used to impregnate stents, carefully coated with adsorbent polymers was Sirolimus. Sirolimus is an antibiotic of macrolyd group, with powerful immunosuppressive and antiproliferation properties, produced by *Streptomyces hygroscopicus*, an actinomycete found in soil. It is used to prevent kidney transplantations to be rejected, but its systemic usage is limited due to side effects, such as hyperlipidemia and thrombocytopenia.<sup>43</sup>

The polymer that coats these stents works as an reservoir of Sirolimus and according to the arrangement of the layers, it releases the drug gradually fast or gradually slow. Sirolimus, a.k.a. rapamycin, was developed by Wyeth Laboratory – Ayerst, PA, USA and had a stamp of approval by FDA (Food and Drug Administration) of the USA in September, 1999, firstly used to prevent rejection after kidney transplantations. It acts on cellular cycle inhibiting the progress of phase G1 to phase S. Sirolimus attaches to specific cytosolic proteins called immunophilins. The new formed complex attaches to a specific regulator protein of the cellular cycle called m TOR, deactivating it. The deactivation of m TOR avoids the proliferation of T cells and, the way, the progression of cellular cycle in phase G1 to S is blocked. It was proven that Sirolimus prevent the proliferation of smooth muscle cells, either in mice or in vitro human beings.<sup>44-45</sup> After pre-clinic studies in animals, as the use of rapamycin<sup>46</sup>, tests in humans were initiated.

The pilot study performed in São Paulo, Brazil, in 2000 and published in 2001, analyzed a 45-patient sample; 15 received stents with slow-release Sirolimus and other 15 received fast-release Sirolimus. This study did not report neither inner restenosis in the stents nor on their borders (stenosis diameter  $\geq$  50%) and no neo intimal hyperplasia compared to the control group as well.<sup>47</sup>

In RAVEL study, constituted of a 238 patients sample, no restenosis in the group that received Sirolimus (rapacymine) was reported compared with 26% of incidence of restenosis in the group that received stent without the drug (control group).<sup>48</sup> These excellent results had great repercussion in either the scientific and the medical community. More ranging inclusion criteria were applied on the sample of SIRIUS study (Sirolimus eluting stent in the novo native coronary lesions) made of a 1101 patient group, randomized in two groups. The patients who received stent impregnated with Sirolimus presented, after nine months, a restenosis rate of 8.9% whereas the control group rated 36.3% ( $p < 0.001$ ). Despite the numbers, the results were more significant because the sample, more broad-ranged, was consisted of patients who had bigger risk to restenosis, as diabetics, multi-arterial patients, more complex lesions and patients with ordinary stents previously implanted. The revascularization rate of the target vessel was reduced from 16.6% in the control group to 4.1% ( $p < 0.001$ ) in the Sirolimus group.<sup>49</sup> Based on these results, FDA (Food and Drug Administration) approved the clinical use in the USA.

Paclitaxel was originally isolated from a tree originated from the Pacific, botanically cataloged as *Taxus brevifolia* and popularly known as Pacific yew tree. It acts on the microtubules making them stable (in fact, freezing them) in the polymerized state. This way the cellular mitosis is inhibited.

It is an antineoplastic agent used in ovary cancer treatment. As it inhibits the cellular division through this mechanism it stops proliferation, inhibits motility, activation, secretion processes and the sign of transduction. Paclitaxel is incorporated to a platform that coats the stents and can release them quickly or slowly, depending on their disposition. All clinic experiments that used Paclitaxel showed a significant reduction of restenosis compared to the control group. Paclitaxel – eluting Stent (TAXUS I), 12 months after the implantation, did not report restenosis (0% x 10%).<sup>50</sup> The greatest cardiac side effects, after 12 months, were considerably reduced (3% x 10%) and were stable for 24 months. TAXUS II<sup>51</sup> confirmed the reduction of restenosis (4.7% x 19%). Similar results were observed at European Evolution of Paclitaxel Eluting Trial (ELUTES).

TAXUS IV and TAXUS V presented the efficiency of Paclitaxel as a reducer of restenosis by inhibiting neo-intimal hyperplasia.<sup>52-53</sup> In published works neither cases of sub-acute thrombosis – the one that might occur between 24 hours and 2 weeks after the implantation of stents – nor restenosis on borders. However, cases of



late thrombosis were reported in those patients who stopped taking platelet anti-aggregating medication.

Some concerns have intrigued researchers, as the presence of the intima inflammation, which may appear due to the high dosing usage.

It has already been shown in this dissertation that restenosis presents three components, among them neo-intimal hyperplasia. The use of stents solved the problem of negative reshaping and elastic retraction. The action of medication through platform adhered to stents inhibited neo-intimal hyperplasia.

The main drugs, commonly used nowadays, have fundamentally an anti proliferating action. However during the formation of neo-intimal hyperplasia, besides proliferation, there is an inflammatory component that cannot be despised (picture 1).

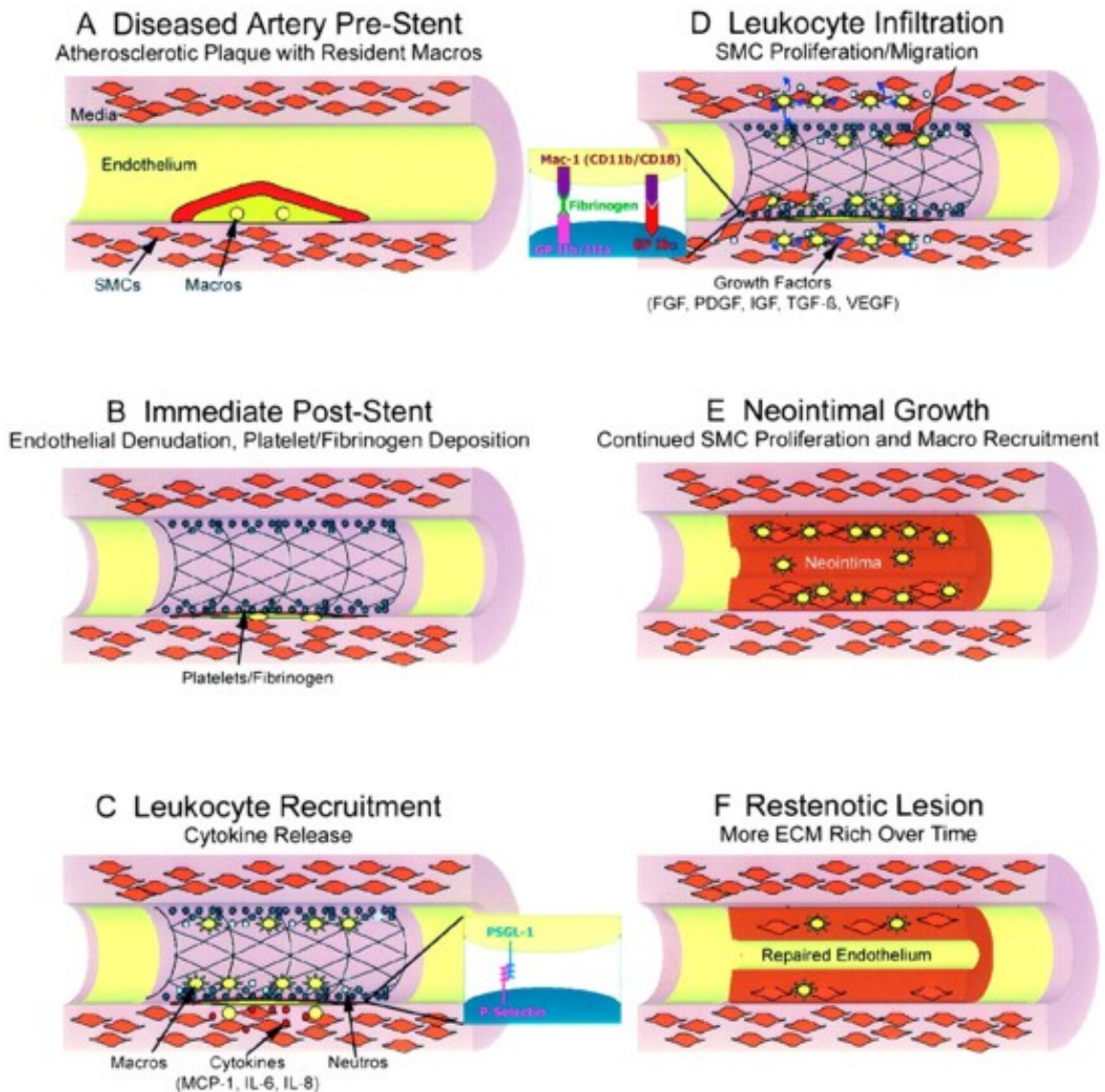
The action of balloon catheters during the angioplastic procedures associated to stent implant, that often occur, always leads to an injury that, added to the inflammatory process, starts a chain reaction that expresses itself as neo-intimal hyperplasia. The injury caused by the stent on the vascular wall is complex. The immediate consequence of the implantation of a metallic structure is the activation of the platelets and the coagulation cascade. The adhesion and subsequently the migration of inflammatory cells, concentrated on the struts of the stents, of the arterial lumen inside the inner layer of the artery. Finally, the proliferation of smooth muscle cells in the medium and neointimate layers of the vessel which start by the 5<sup>th</sup> day up to the 20<sup>th</sup> day after implantation.<sup>54</sup>

It was demonstrated, in animals, either the independent form that inflammation reaction or physical injuries are able to unleash hyperplasia reaction. Although they are closely associated, their reaction together on neointimal is less than the sum of the individual actions, being it larger than each effect analyzed separately.<sup>55</sup>

Tissue fragments taken through atherectomy from restenosed stents located in peripheral arteries of 10 patients showed inflammatory infiltrations composed by macrophages and leukocytes, added to and extended proliferation of smooth muscle cells and organized thrombos.

The basis to support it, for the role of inflammation in neointimal formation, was extracted from experiments on models of restenosis, in which drugs were tested. In mice, the application of dexamethasone in the beginning of the process cause remarkable neointimal proliferation inhibition after injury caused by insufflations of balloon catheters.<sup>56</sup>

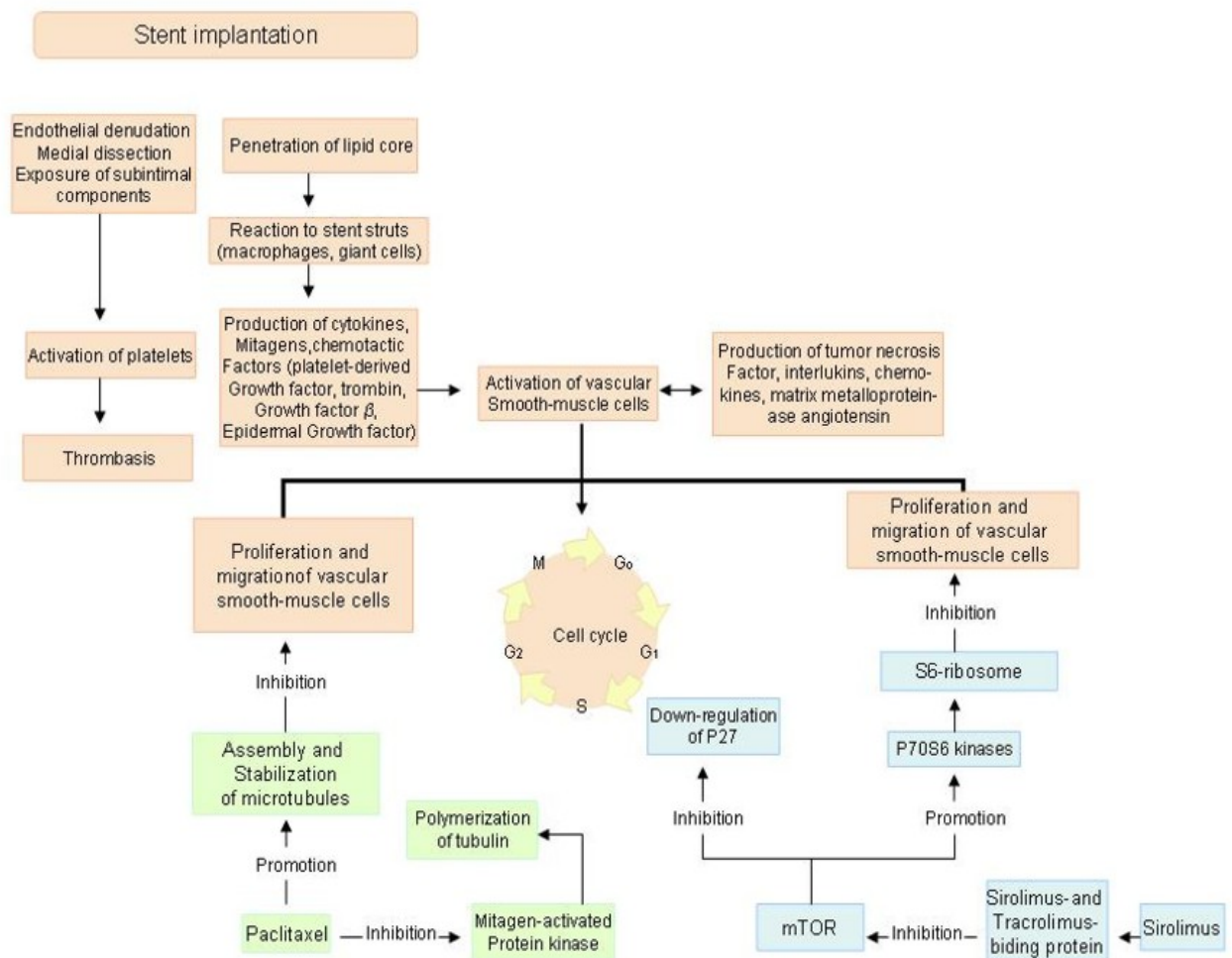
PICTURE 1 - SEQUENCE OF THE INFLAMMATORY PROCESS AND FORMATION OF RESTENOSIS LESION



It is known that systemic therapy, with a variety of different therapeutic agents were investigated and used in a time that stents were not available, or yet not widely used. It seems comprehensibly illogical to us using systemic doses of a medication when only a small area of the arterial wall (on which exists the stenosis) need therapeutics. Under this condition the patient is unnecessarily exposed to undesired side effects. Releasing the drug on the location where it acts prevents these effects to appear. It happens because of the need of extremely smaller amounts for an adequate release. Sirolimus and paclitaxel, already discussed before, showed the efficiency of the approach.

Dexamethasone is a glucocorticoid largely used in medical therapeutics. The systemic and cutaneous via were the chosen form of usage. The consequence of using the systemic way is the necessity of a larger quantity of medication to achieve a level which permits an effective therapeutic action (picture 2).

PICTURE 2 - DRUG ACTION MECHANISM OF SIROLIMUS AND PACLITAXEL



Dexamethasone is a glucocorticoid derived from hydrocortisone that has a glucocorticoid action 30 times more powerful and a mineral corticoid action almost null. As during the neointimal hyperplasia the inflammatory process is present, we might admit that this enormous dexamethasone's anti-inflammatory capability could block inflammation or, at least, inhibit neointimal hyperplasia and prevent restenosis incidence.

Dexamethasone, besides being an effective anti-inflammatory substance in low concentrations, also has immunosuppressive properties. These properties are carried out, in part, through cytokine release inhibition. The biological half-life of dexamethasone in plasma is approximately 190 minutes. Its linking capability with plasmatic proteins is very low. It is excreted through urine. Besides inhibiting cytokine release during its anti-inflammatory activity, dexamethasone acts inhibiting pyrogenia of prostaglandin F2a and phospholipase A2 as well, the last, a powerful enzyme post-inflammatory that stimulates sheep's and rabbit's macrophages.<sup>57</sup>

Normal blood vessels are complex structures constituted of various types of cells, such as endothelial cells, smooth muscle cells, fibroblasts, neurons and macrophages. In an adult's vessels, the smooth muscle cells present low activity rate (Go) and its proliferative state is under 0.4% a day.<sup>58</sup> The architecture in atherosclerotic vessels is different. There is a defiant endothelial function, an altered vessel reactivity of smooth muscle cells and the increase of inflammatory cells.

It is described that glucocorticoids can inhibit the proliferation of smooth muscle cells in vitro in a rate of 70-80%.<sup>59-60</sup> One of the proposed mechanisms was the inhibition of protein synthesis, resulted of the decreasing in RNA synthesis. The continuous administrations of dexamethasone or hydrocortisone through polymers placed on the artery adventitia reduce neo intimal hyperplasia in restenosis models tested in mice and rabbits.

Although the results obtained out of the use of dexamethasone in vitro or in animals, had evidenced hopeful results, some clinic experiments with humans did not show expected results.<sup>61-63</sup> The failure in reducing restenosis was attributed to the insufficient effect of the drug on the location. However, the systemic treatment with prednisone was effective in reducing clinic events after stent implantation selected due to their high C protein rates.<sup>64</sup> Nevertheless, in any of these mentioned clinic studies occurred a direct administration of glucocorticoid from the stent itself or from a polymer or releasing platform.

A pilot study, using coated stents impregnated with low doses of dexamethasone (0.44mg/mm<sup>2</sup>) (Study of anti restenosis with the Biodivysio dexamethasone – eluting stent [STRIDE ])<sup>65</sup>, presented a 13.3% restenosis rate.

In spite of this result, patients presenting high potential to develop restenosis, such as diabetics, for instance, were excluded from the sample list, which might have affected the final results. Another study published in 2004 (Evaluation of a High –

Dose Dexamethasone – Eluting Stent)<sup>66</sup> presented a very high restenosis rate of 31% in a sample constituted by only 30 patients, without randomization or control group, open and performed in only one center.

Before such results, found in medical literature, we delineated a study to know the effectiveness of dexamethasone in reducing restenosis. The sample we selected is composed of a double blind-randomized study with many variables of interest such as neointimal hyperplasia volume, stenosis degree, minimal luminal diameter and late loss which were evaluated, on all patients, with pre coronary ultrasound, post procedure and a 6-12 month time later period. The sample was broadening and the result obtained from it must show or not of the effectiveness of dexamethasone in real patients, in controlled environment, in a double blind randomized study.

Our objectives in this research is:

1. Verify the action of dexamethasone on neo intimal hyperplasia. Would this drug be capable in inhibiting neo intimal hyperplasia?
2. The other objective is comparing the intra stent obstruction volume between the groups.

## 2 CASUISTICS AND METHODS

Between September 2002 and October, 2005, 133 patients were submitted to an angioplastic treatment with the implantation of stents (Biodivysio DD PC stent) impregnated or not with dexamethasone, in the Hospital da Irmandade da Santa Casa de Curitiba.

The patients were distributed into 2 groups, blindly randomized, as recommended by Freeware, an internet freeware program.

The control group constituted of 70 patients received the same type of stent; however the stents were impregnated with placebo (physiological serum).

### 2.1 PATIENT SELECTION

The sample was taken from a population of patients who visited the Serviço de Hemodinâmica da Santa Casa (Cath Lab) for a cardiac catheterism diagnosis.

Men and women, diabetics or not ranging between 30-80 years old were included in the study. They should present stable/unstable angina and positive ischemic test for myocardial ischemia. They should have stenotic lesions no less than 60% and less than 100% at coronary angiography graded through visual estimative and located in the medium proximal thirds of the three main coronary vessels (anterior descendente, circumflex, right coronary) or an expressive diagonal branch. The lesion in right coronary should be located before the origin of the posterior descendente branch. The vessels should have diameters that would range between 2.5mm and 4.0mm and the lesions should not surpass 20mm of extension.

Patients presenting hemorrhagic diastase, coagulopathy, gastrointestinal bleeding, allergy to aspirin, ticlopidine, clopidogrel, stainless steel and heparin were excluded. Patients presenting acute myocardial infarction, left main lesion larger than 50%, ostial lesion – included ostio branch lesion – minor global fraction ejection less

than 30%, were also excluded. Patients presenting congestive heart failure, neoplasy or those who had limited life expectations (less than a year) were excluded.

They were also excluded for presenting lesions in aorta coronary by-pass, internal mammary artery graft to the coronary artery and excessive vascular sinuosity. The fundamental exclusion criteria, applied during procedure, were the arterial diameter less than 2.5mm or above 4.0mm given by intracoronary ultrasound.

All participants have given their consent, signed before the procedures. This form containing all information and details of research, such as risks and late follow up, approved by the Conselho de Ética da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (Ethics Council).

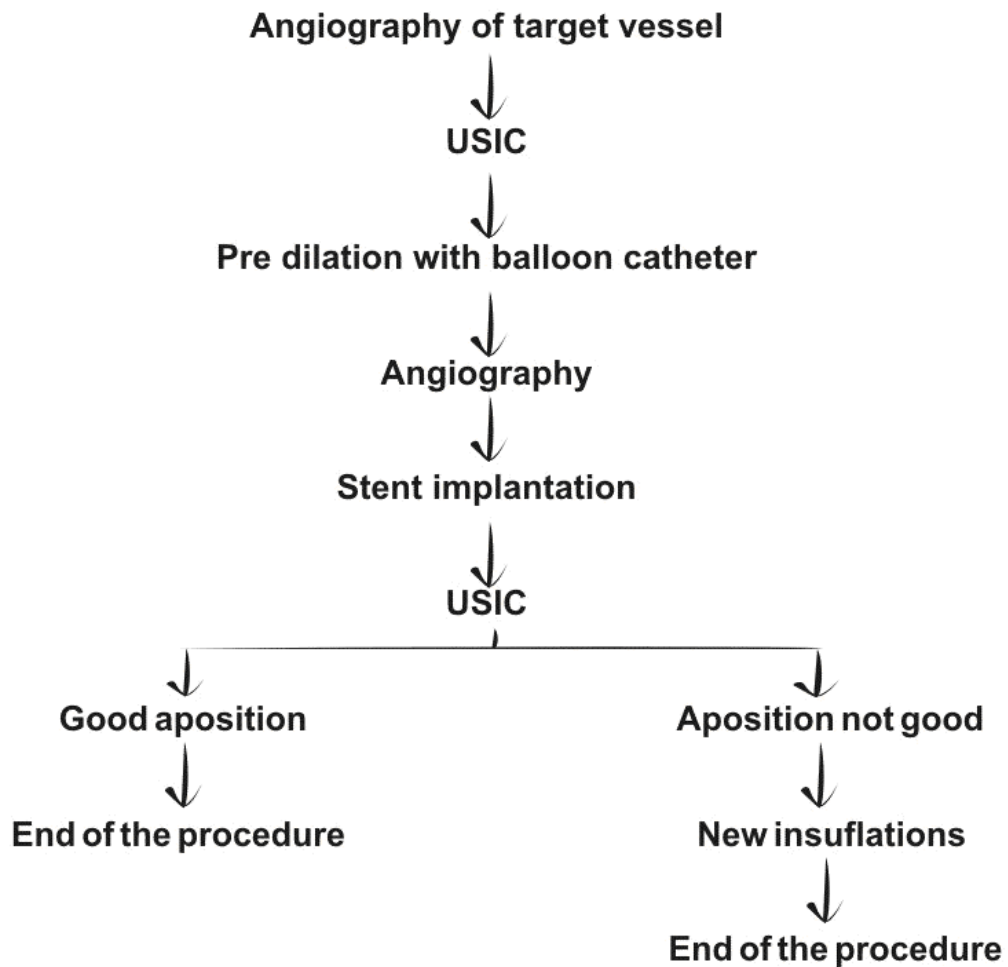
## 2.2 STUDY DESIGN

Once the selection criteria were filled out, the patients were admitted and prepared for the procedure.

The applied study outline in the research was the observational explanatory type. It is a randomized clinic experiment, double blind controlled, in which we wanted to know the effects of dexamethasone on neo intimal hyperplasia, one of the conditions that cause the constriction of the arterial lumen in the intra stent segment (restenosis).

The target vessel, in each procedure, was evaluated before and after the stent implantation, through ultrasound (picture 3). This way, it was possible to pick up the stent which had appropriate diameter and length, according to ultrasonographic parameters. The final evaluation through ultrasound had been done to measure the ultrasonographic variables to be compared with those obtained on the follow-up. Every variable obtained through intracoronary ultrasound was analyzed in a blind way at the Seção de Angioplastia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia em São Paulo (Angioplasty Section).

PICTURE 3

**Flow chart**

### 2.3 BIOCOMPATIBLE BIODIVYSIO DRUG-DELIVERY PC-STENT CHARACTERISTICS

Biodivysio DD Pc Stent is a choline phosphoryl layer coated stent. This polymer has the property of absorbing and releasing materials, constituted of an inert structure able to serve as a deposit and controlled drug delivery. The restoring principle of this platform was investigated, making use of different medication such as growth inhibiting factor (angiopeptin), anticoagulant (heparin), anti-inflammatory (dexamethasone) and anti proliferative agents (paclitaxel).

The stent coated with phosphorylcholine captures dexamethasone when immersed in a solution with the drug. Stent immersion studies showed that the absorbance time for this type of solution is around 5 minutes. Dexametasone quantity



that the stent soaks up depends on the concentration of this drug in the solution and the volume of phosphoryl choline that coats the endoprosthesis (stent). The release of this pharmacological agent on the arterial wall is made by infusion. The dexamethasone used in this study was manipulated by Laboratório Formédica and stored in identified bottles (blinded only for hemodynamicist operators) in a solution of 15mg/ml. This concentration permitted a stent uniform distribution of 45 mg/mm<sup>2</sup>.

#### 2.4 PROCEDURES AND TECHNICAL ASPECTS OF STENT IMPLANTATION

The selected patient, according criteria already described before, were submitted to a clinical routine evaluation. Electrocardiogram was registered before, during and after the procedure and at patient's discharge. Other records were made the 30<sup>th</sup> day, by the time of the restudy and after the 6<sup>th</sup> month. Blood analyses, such as hematocrit, hemoglobin, CK and CKMB, platelets, creatinine and glucose were also performed before, during and after each procedure. The cardiac enzymes were dosed 12 hours after interventions.

Before the procedure, all patients received 200mg of aspirin and 250mg of ticlopidine to be taken 4 days before internment. During intervention, heparin was given at 80 to 100 UI per kilogram of weight to keep TCA around 250 seconds. Aspirin continued to be administered indefinitely and ticlopidine was discontinued after the 30<sup>th</sup> day. In none of cases the inhibitor of glycoprotein IIb/IIIa (REOPRO®) was used for not spoiling the sample.

All procedures were done via femoral, according usual technique. The technical steps to obtain the optimum stent implantation<sup>18</sup> used a 07F therapeutic catheter.

After the administration of intravenous heparin (80-100UI/kg), a guide catheter 07F was introduced and after that the cannulation and opacification of the target vessel were performed. The ultrasound catheter was slid on this track through the 0.014 guide wire and subsequently, through mechanical pull-back at 0.5mm/sec speed, some pre intervention ultrasonographic images were obtained. The pre

dilatation was performed through an adequate balloon catheter, making use of previous data given by the ultrasound.

After the pre dilation, the metallic guide was maintained at the same position. Stents Biodivysio DP PC with proper diameters were used based on recorded ultrasonographic measures. The application of this strategy aimed to cover all lesions and make sure of the perfect adherence of the endoprosthesis stents on the vessel walls and guarantee, without any losses, a uniform flux of the drug into the arterial wall. Dexamethasone or placebo was aspirated through a 5ml syringe from coded bottles according to randomization. Right after that, the stent was immersed in the solution that filled the syringe and stay there for more 5 minutes, so it would be ready to be implanted (picture 4).

PICTURE 4 - DEXAMETHASONE STENT PREPARATION



Photo 1 - Aspiration of the drug or placebo through 5 ml syringe. Photo 2 - Stent immersion into solution that filled the syringe (drug or placebo). Photo 3 - Stent immersed into a syringe for five minutes. Photo 4 - Stent just drying and ready for implantation.

Filled with dexamethasone or not, the stents were implanted. They were released by the insufflation of a balloon with a pressure ranging between 12-14 atmospheres. To avoid dissections or late restenosis on the borders, the original balloon catheter of the stent was changed for another one, but this time having the same diameter but shorter length. New inflations were made until a minimal residual lesion was achieved, based on visual estimative. Afterwards, new ultrasound images were recorded (post procedure) in search for optimum implant criteria.<sup>67</sup> Guided by this technique, that is, the full apposition of the stent struts on the vessel wall, minimum luminal area of intra stent (MLA) > 80% average of the reference areas. The presence of areas which were not properly expanded were submitted to new higher pressure inflations or even making used of larger balloons.

The procedures were performed by the Digicor Hemodynamics Service of Santa Casa. Two experienced cardiologists, escorted by a resident doctor, had an active participation on the implantations and technical decisions so that the procedures were properly performed. There was not any variation of this technique during the time concerning the research.

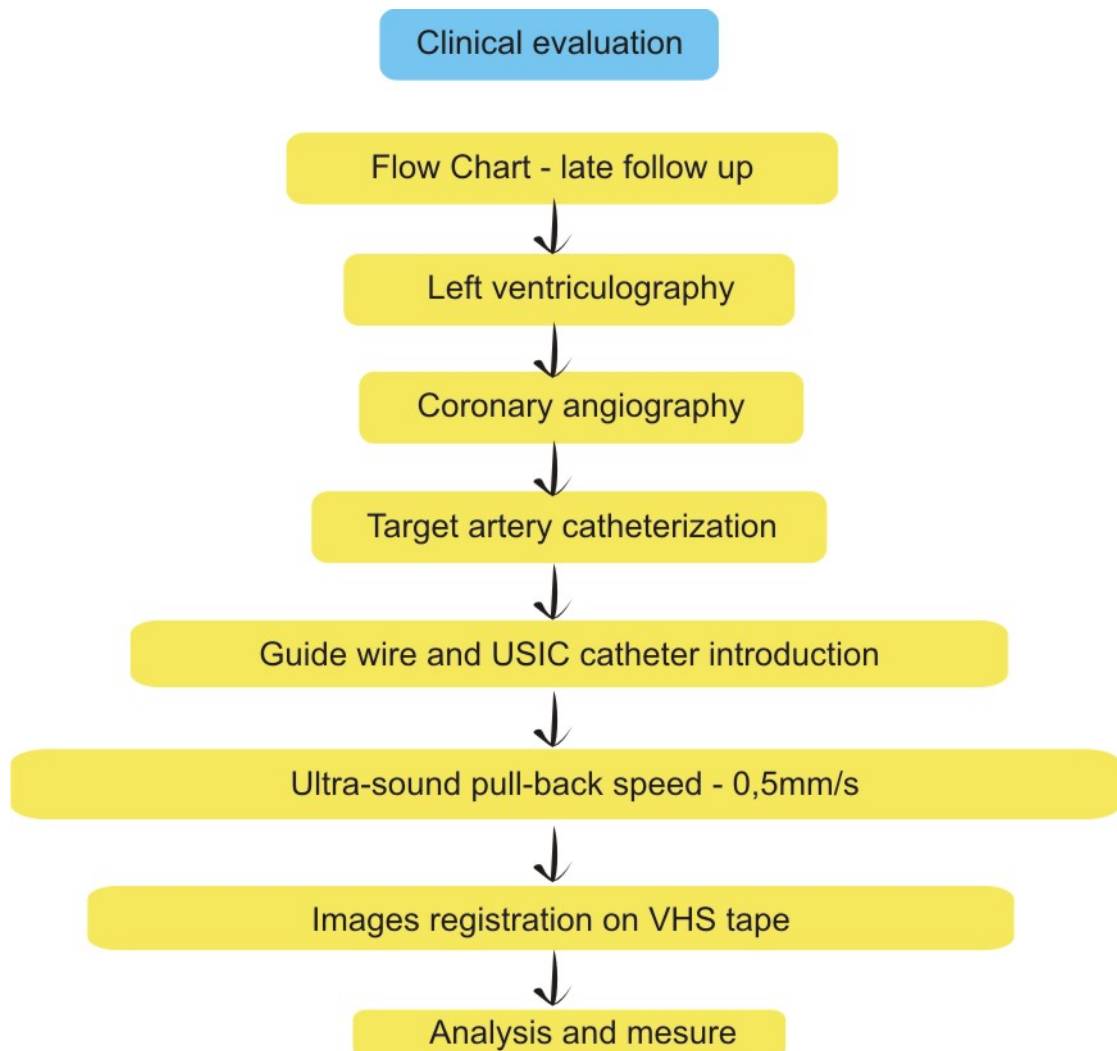
At the coronary unit, and later at the infirmary (hospital ward) all patients receive medical care with daily clinical evaluation, hemoglobin, platelets and enzyme tests, the latter 12 hours after the intervention. Patient's discharge from the hospital occurred 2 days after the intervention, given them a prescription of 250mg of ticlopidine in twice a day and 100 mg of aspirin, indefinitely.

## 2.5 LATE INTRACORONARY ULTRASOUND EVALUATION AND REESTUDY

In a time interval that varied between 6 and 12 months, 110 patients were evaluated by coronary angiography and ultrasonographic studies whose images and measures permitted a comparison between them and those recorded during the implantations (picture 5). After the coronary angiography and the usual left ventriculography, the patients received heparin (80-100UI/kg) via venous route. Afterward, a metallic guide measuring 0.014 was inserted and placed at the distal

extremity of the vessel, after passing through the stent. The ultrasound catheter was slid along this guide wire and the transducer positioned approximately 10mm ahead of the distal extremity of the stent. Aided by a mechanical pull-back at a speed of 0.5mm/sec, many sequential ultrasonographic images were acquired up to the origin of the vessel (picture 6). The images were recorded on super VHS tapes and analyzed by an experience team of hemodynamicists from the Laboratório Central da Seção de Angioplastia Coronária do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, in São Paulo.

PICTURE 5



PICTURE 6 - MECHANICAL PULL-BACK DEVICE



## 2.6 ULTRASONOGRAPHIC ANALYSIS

The analyses of the ultrasonographic images were made by hemodynamicist who did not know about the randomization. They used a computerized planimetry system (TapeMeasure®, Indec Systems Inc and Mountain View, CA). Accurate variable measures were made from image records before and after the interventions and from late evaluation as well (picture 7).

PICTURE 7 - ULTRASOUND EQUIPMENT



## 2.7 DEFINITION OF QUANTITATIVE VARIABLES

**MINIMAL LUMINAL AREA (MLA):** it is the area, measured in mm<sup>2</sup>, limited by the endothelial layer.

**EXTERNAL ELASTIC MEMBRANE AREA (EEM):** it is the measure between the medium and adventitial layers. It is a nearly microscopical layer given in mm<sup>2</sup>. It represents the size of the vessel.

**STENT AREA (SA):** it is the area that is occupied by the stent dimensions. It is very visible through ultrasound. It is given in mm<sup>2</sup>.

**INTIMAL HYPERPLASIA AREA (IHA):** it is constituted by neointimal tissue that grows in the space between the stent struts and the vessel lumen. It is also given in mm<sup>2</sup> and its measurement is obtained by subtracting the stent area (SA) and the minimal luminal area (MLA).

$$IHA = SA - MLA$$

**HYPERPLASIA VOLUME:** it is the volume obtained by adding all recorded areas, millimeter by millimeter, multiplied by the stent length. To get this variable the ultrasound catheter needs to suffer traction at a constant speed of 0.5mm/sec by an automatic traction device in a way that 1mm of extension corresponds to 2 seconds of video recording (Picture 5). The sum of all areas, each one of them obtained every millimeter, represents a volume given in mm<sup>3</sup>. Neointimal hyperplasia volume is given by the subtraction between Stent Volume and arterial lumen.

$$\text{Stent volume} = SA^1 + SA^2 + SA^3 \dots SA_n$$

n = length

$$\text{Light Volume} = MLA^1 + MLA^2 + MLA^3 \dots MLAn$$

n = length

$$\text{Intimal Hyperplasia (IH)} = \text{Stent Vol.} - \text{light Vol.}$$

$$\text{Late loss} = \text{MLA}_{\text{post}} - \text{MLA}_{\text{fup}}$$

$$\% \text{ of platelets} = \text{platelet area} / \text{MME area}$$

## 2.8 OTHER DEFINITIONS

Along the dissertation, some terms were frequently used and its exact meanings must be defined into context.

**SEVERE MYOCARDIAL INFARCTION WITH Q WAVE:** this variation of infarction is characterized by the presence of pathological Q waves recorded in the electrocardiogram in two or more contiguous derivations that explore the same wall, associated with the increasing of CK-MB  $\geq 3$  times bigger than the reference rate (normal until 10UI).

**SEVERE MYOCARDIAL INFARCTION WITHOUT Q WAVE:** it is characterized by increasing of CK-MB  $\geq 5$  times bigger than its reference rate, lacking pathological Q waves in the electrocardiogram.

**EMERGENCY SURGICAL INTERVENTION:** myocardial revascularization surgery occurred until 24 hours after the stent procedure.

**HEART DEATH RATE:** any cause of death caused by heart issues related or not to the procedure or afterwards it.

**SUB-ACUTE THROMBOSIS:** occlusion or sub-occlusion of treated arteries occurred between 24 hours and 30 days after the procedure.

**LATE THROMBOSIS:** occlusion of treated arteries 30 days after the procedure.

**LATE CARDIAC EVENTS:** any type of occurrence, such as myocardial (Q and non-Q), heart death, surgical myocardial revascularization or not for treatment of restenosis or progression of coronary disease.

**ANGIOGRAPHIC RESTENOSIS:** reappearance of the lesion, inside or on the border of the stents which rate is greater than or equal to 50% given by quantitative analysis.

**SUCCESS IN PROCEDURE:** it was considered an angiographic success when minimum residual lesion was obtained and, evaluated, primarily by visual estimative and afterwards, by ultrasound, without of other greater complications such as death, Q infarction or emergency surgical intervention.

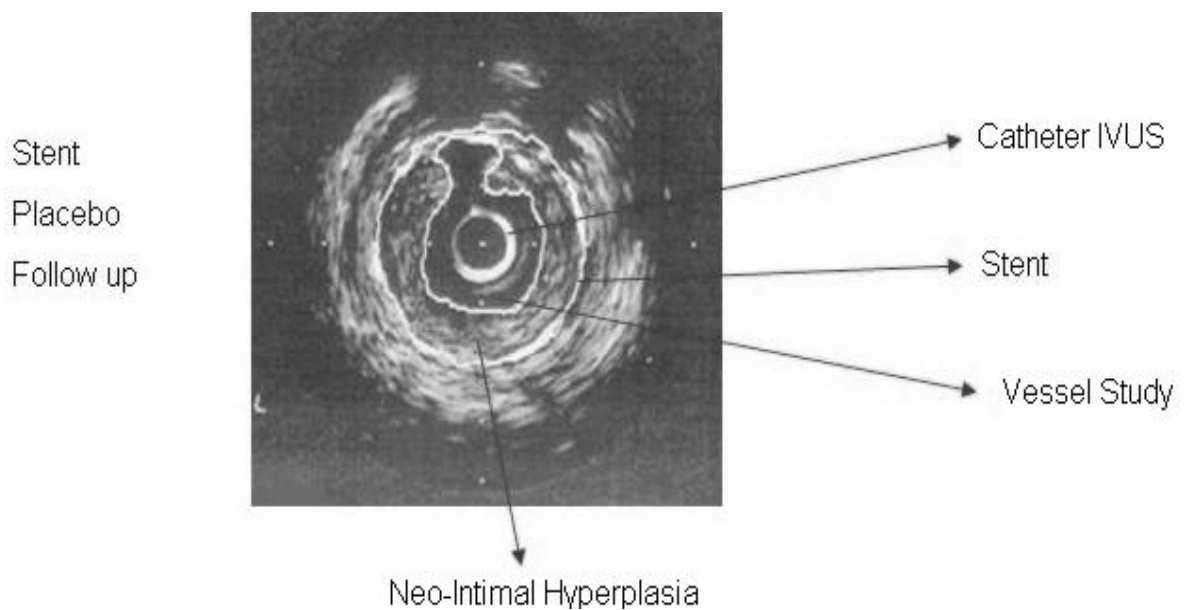
## 2.9 STATISTICS ANALYSIS

The use of tables and graphics were necessary in order to analyze the data. To obtain the objective corroboration of this dissertation were used the parametric

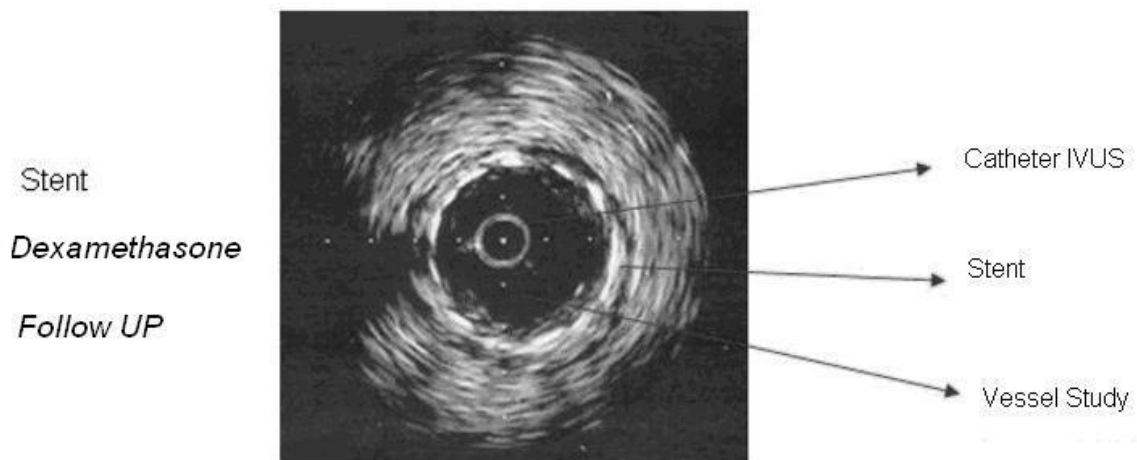
tests “t of Student” and not the parametric “Mann-Whitney” ones, “comparison between two propositions” (Primer of Biostatistics “), “qui-square” and Fisher’s exact (with Epi-Info). The significance level (probability of significance) was adopted as less than 5% ( $p < 0.05$ ).

## 2.10 PROCEDURE ANGIOGRAPHIC ASPECTS

PICTURE 8 - NEO-INTIMAL HYPERPLASIA



PICTURE 9 - ABSENCE OF NEO-INTIMAL HYPERPLASIA





### 3 RESULTS

#### 3.1 CLINICAL CHARACTERISTICS

Among the 133 selected samples for this particular study, 63 (47.4%) received Biodivisio DD PC *Stents* coated in dexamethasone (dexamethasone group); the other 70 (52.6%) received the same type of stent coated in physiological saline solution (placebo group). A clinical evaluation was conducted after 30 days and another one after 6 months. In the latest evaluation only 115 patients (86.5%) were submitted to diagnostic coronary angiography and to intra-coronary ultrasound for target vessel studies. Technical problems found in some of the ultrasound images reduced this number down to 100 patients. Among those left, 49 patients received stents coated in dexamethasone and the rest, 51, received stents coated in physiological saline solution. Table 1 summarizes the clinical diagnosis and the patients' angina type classification.

TABLE 1 – PATIENTS' CLINICAL CONDITION EVALUATION IN STUDY GROUPS

CLINICAL CONDITION	DEXAMETHASONE		PLACEBO		TOTAL		p <sup>(1)</sup>
	#	%	#	%	#	%	
Diagnosis							0,810
Nonsymptomatic	08	12,7	10	14,3	18	13,5	
Stable angina	25	39,7	24	34,3	49	36,9	
Unstable Angina	30	47,6	36	51,4	66	49,6	
CCS							0,850
I	08	12,7	10	14,3	18	13,5	
II	23	36,5	22	31,4	45	33,8	
III	04	6,3	03	4,3	07	5,3	
IV	28	44,5	35	50,0	63	47,4	

(1) Qui-square.

Table 1 shows a larger number of patients with unstable angina (49,6%) and degree IV (47,4%), according to CCS criteria.

Other clinic characteristics such as gender, age and risk factors are described in Table 2.

TABLE 2 – PATIENTS' CLINICAL CHARACTERISTICS IN STUDY GROUPS

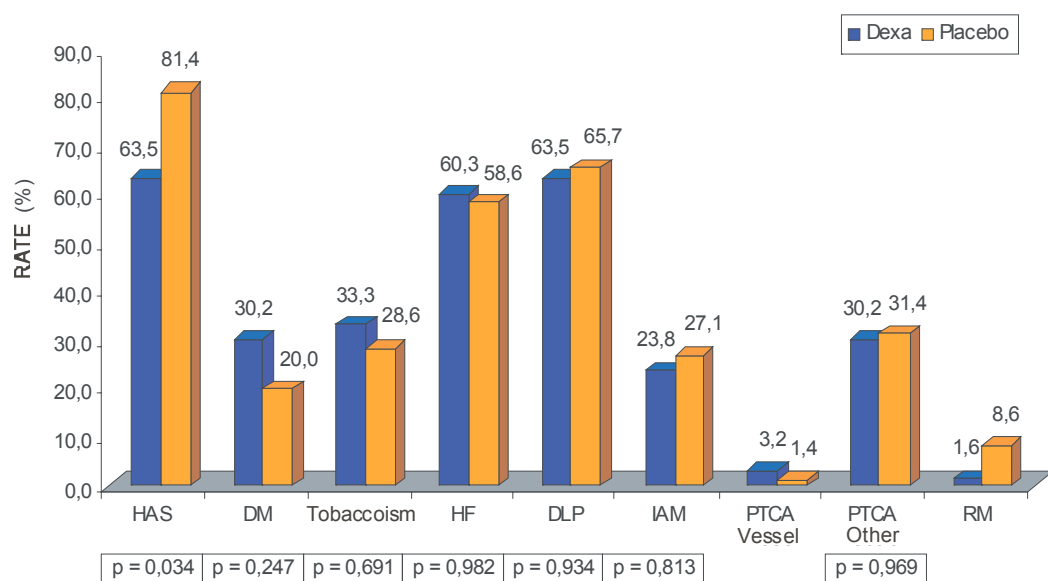
VARIABLES	DEXAMETHASONE		PLACEBO		TOTAL		p
	N°	(%)	N°	(%)	N°	(%)	
Age	60,1	± 9,9	59,1	± 10,7	59,6	± 10,3	0,598 <sup>(1)</sup>
Male	43	(68,3)	44	(62,9)	87	(65,4)	0,638 <sup>(2)</sup>
Diabetes mellitus	19	(30,2)	14	(20,0)	33	(24,8)	0,247 <sup>(3)</sup>
Systemic arterial hypertension	40	(63,5)	57	(81,4)	97	(72,9)	0,034 <sup>(3)</sup>
Dislipidemy	40	(63,5)	46	(65,7)	86	(64,7)	0,934 <sup>(3)</sup>
Tobaccoism	21	(33,3)	20	(28,6)	41	(30,8)	0,691 <sup>(3)</sup>
Family background	38	(60,3)	41	(58,6)	79	(59,4)	0,982 <sup>(3)</sup>
Myocardial revascularization	01	(1,6)	06	(8,6)	07	(5,3)	-
Ptca - vessel	02	(3,2)	01	(1,4)	03	(2,3)	-
Ptca - other	19	(30,2)	22	(31,4)	41	(30,8)	0,969 <sup>(3)</sup>
Previous acute myocardial infarct	15	(23,8)	19	(27,1)	34	(25,6)	0,813 <sup>(3)</sup>

(1) t de Student; (2) qui-square; (3) comparision between the two proportions.

Significant differences were not found among the input variables in table 2, except for systemic arterial hypertension (72.9%) and dislipidemy (64.7%) that overcame others in placebo group.

Comparing the dexamethasone and the placebo groups, only one variable – arterial hypertension – showed significant difference (81.4% versus 63.5%;  $p=0.034$ ), which shows the predominance of hypertension patients in the placebo group (graphic 1).

GRAPHIC 1 – RISK FACTORS EVALUATION IN PATIENTS IN STUDY GROUPS



SOURCE: Table 2

### 3.2 ANGIOGRAPHIC CHARACTERISTICS

#### *Vessel evaluation*

No significant differences were found in angiographic characteristics among the groups: the most injured vessel was the anterior descendent artery (DA) (45.9%); the proximal third (46.6%) and the medium third (47.4%) were the most affected locations by the lesions; the predominant type of lesion was B1 (47.4%) (table 3).

TABLE 3 – VESSEL ANGIOGRAPHIC EVALUATION AND TYPES OF LESION IN STUDY GROUPS

VARIABLES	DEXAMETHASONE		PLACEBO		TOTAL		p
	N°	(%)	N°	(%)	N°	(%)	
Treated vessel							-
Descendent anterior	31	(49,2)	30	(42,9)	61	(45,9)	
Circumflex	10	(15,9)	11	(15,7)	21	(15,8)	
Right coronary	20	(31,7)	21	(30,0)	41	(30,8)	
Diagonal	-	-	02	(2,8)	02	(1,5)	
Marginal	02	(3,2)	06	(8,6)	08	(6,0)	
Vessel segment							0,758 <sup>(1)</sup>
Origin	-	-	01	(1,5)	01	(0,7)	
Proximal	29	(46,0)	33	(47,1)	62	(46,6)	
Medial	30	(47,6)	33	(47,1)	63	(47,4)	
Distal	04	(6,4)	03	(4,3)	07	(5,3)	
Type of lesion							
A	17	(27,0)	18	(25,7)	35	(26,3)	
B1	30	(47,6)	33	(47,1)	63	(47,4)	
B2	13	(20,6)	13	(18,6)	26	(19,5)	
C	03	(4,8)	06	(8,6)	09	(6,8)	
Ejection fraction	72,3	± 12,1	68,5	± 12,1	70,4	± 12,2	0,109 <sup>(2)</sup>

(1) Qui-square; (2) t of Student.

#### *Angiographic coronary evaluation*

The quantitative angiographic analysis (QCA) was conducted using the Medview software, by Medcon. Significant differences between the groups were observed in coronary angiography: the dexamethasone group presented larger minimum luminal diameter ( $2,33\pm 0,88$  versus  $1,90\pm 0,84$ ;  $p=0,018$ ); larger in the obstruction area ( $4,85\pm 3,58$  versus  $3,39\pm 2,72$ ;  $p=0,018$ ); larger reference diameter ( $3,00\pm 0,78$  versus  $2,66\pm 0,71$ ;  $p=0,029$ ); larger in reference area ( $7,52\pm 4,12$  versus  $5,95\pm 3,09$ ;  $p=0,030$ ) and smaller lesion length ( $8,7\pm 4,5$  versus  $10,1\pm 4,7$ ;  $p=0,042$ ). No significant difference in the diameter was observed in the stenosis area and vessel length as well (table 4).

TABLE 4 – QUANTITATIVE CORONARY ANGIOGRAPHIC EVALUATION IN STUDY GROUPS

VARIABLES	IMPLANT (average±DP)		FOLLOW UP (average±DP)		p <sup>(2)</sup>
	Dexa (n=54)	Placebo (n=54)	Dexa (n=50)	Placebo (n=52)	
Stenosis diameter (%)	9,3 ± 4,7	10,0 ± 5,2	23,6 ± 15,7	30,4 ± 20,0	0,092
Stenosis area (%)	17,5 ± 8,4	18,7 ± 9,1	39,2 ± 21,7	47,6 ± 23,9	0,091
Luminal minimum diameter (mm)	3,48 ± 0,82	3,57 ± 0,80	2,33 ± 0,88	1,90 ± 0,84	0,018
Obstruction area (mm <sup>2</sup> )	10,05 ± 4,89	10,51 ± 5,05	4,85 ± 3,58	3,39 ± 2,72	0,018
Reference diameter (mm)	3,84 ± 0,86	3,96 ± 0,83	3,00 ± 0,78	2,66 ± 0,71	0,029
Reference area (mm <sup>2</sup> )	12,15 ± 5,58	12,88 ± 5,69	7,52 ± 4,12	5,95 ± 3,09	0,030
Vessel length (mm)	21,8 ± 5,4	22,5 ± 4,9	21,5 ± 5,3	22,0 ± 5,1	0,725
Lesion length (mm) <sup>(1)</sup>	6,6 ± 3,6	6,9 ± 4,2	8,7 ± 4,5	10,1 ± 4,7	0,042

(1) In pre evaluation the lesion length was 7,7±2,5 mm in the dexamethasone group and 7,8±2,8 mm in the placebo group. (2) Mann-Whitney.

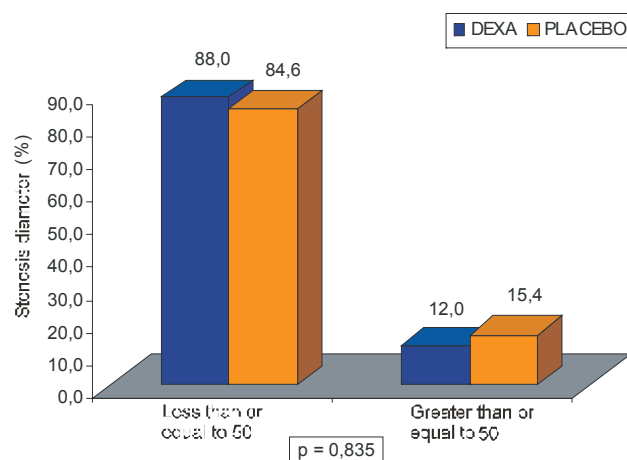
The residual lesion evaluation (stenosis diameter) showed lower ratings in the dexamethasone group at follow-up (p=0,835) (table 5, graphic 2).

TABLE 5 – NUMBER OF RESTENOSIS PATIENTS AT FOLLOW-UP IN STUDY GROUPS

STENOSIS DIAMETER (%)	DEXAMETHASONE		PLACEBO		TOTAL		p <sup>(1)</sup>
	N°	(%)	N°	(%)	N°	(%)	
<50	44	(88,0)	44	(84,6)	88	(86,3)	0,835
≥50	06	(12,0)	08	(15,4)	14	(13,7)	
TOTAL	50	(100,0)	52	(100,0)	102	(100,0)	

(1) Qui-square.

GRAPHIC 2 – RESTENOSIS AT FOLLOW UP, IN STUDY GROUPS



SOURCE: Table 5

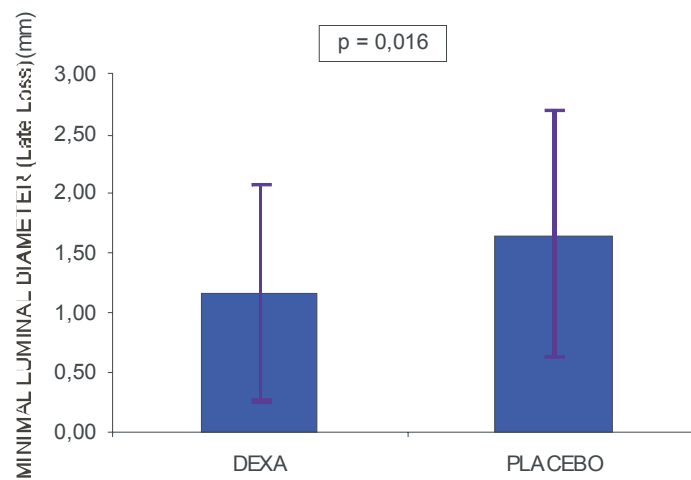
The late loss was calculated by subtracting the minimum luminal diameter at the follow-up from minimum luminal diameter in the implant. Comparing the groups we observe lower loss (late loss) in the dexamethasone group ( $p=0.016$ ) (table 6, graphic 3).

TABLE 6 – MINIMAL LUMINAL DIAMETER EVALUATION (LATE LOSS) THROUGH QUANTITATIVE CORONARY ANGIOGRAPHY

DATA	DEXAMETHASONE	PLACEBO	TOTAL
Number	50	52	102
Average±standard deviation	1,17±0,91	1,66±1,04	1,42 1,00
Minimum and maximum	- 0,52 e 4,16	- 0,24 e 5,01	- 0,52 e 5,01
Median	1,11	1,50	1,32
Valor de $p^{(1)}$	0,016		

(1) Mann-Whitney.

GRAPHIC 3 - MINIMUM LUMINAL DIAMETER EVALUATION (LATE LOSS) BY QUANTITATIVE CORONARY ANGIOGRAPHY [SOURCE: TABLE 6]



### 3.3 PROCEDURES

#### *Technical aspects*

Femoral via was used in all procedures. Therapeutic catheters 7F were the only ones used and, to avoid injury or dissection on stent borders, they were released under nominal pressure. There were no significant difference in stent diameter or length between the groups; in the time spent from the stent introduction in the introductory and its release in the coronary; in insufflation maximum pressure and follow-up time (table 7). There weren't any differences in the technic used among the groups.

TABLE 7 – TECHNICAL ASPECTS OF PROCEDURES IN STUDY GROUPS

VARIABLES	DEXAMETHASONE (n = 54)	PLACEBO (n= 54)	TOTAL (n = 108)	p
	(Average ± DP)	(Average ± DP)	(Average ± DP)	
Stent diameter (mm)	3,47 ± 0,41	3,40 ± 0,40	3,44 ± 0,41	0,371 <sup>(1)</sup>
Stent length (mm)	17,4 ± 4,3	17,2 ± 4,0	17,3 ± 4,2	0,803 <sup>(1)</sup>
Stent travel time and release (s)	79,2 ± 33,3	74,1 ± 31,4	76,7 ± 32,3	0,442 <sup>(2)</sup>
Insufflation maximum pressure (ATM)	14,2 ± 1,9	14,2 ± 2,2	14,2 ± 2,0	1,000 <sup>(1)</sup>
Follow-up time (months)	17,5 ± 4,5	18,2 ± 4,8	17,9 ± 4,6	0,934 <sup>(2)</sup>

(1) t of Student; (2) Mann-Whitney.

### 3.4 IMMEDIATE AND LATE RESULTS

The implantation of the dexamethasone coated and non-coated Biodivisio DD PC Stents did not reach 100% success due to one death from a patient pertaining to the dexamethasone group during the ultrasound evaluation procedure after the implantation. Another death caused by diabetic ketoacidosis occurred in the coronary unit 24 hours after the procedure.

During the first 30-day follow-up one of the patients belonging to the placebo group had a myocardial infarct and a case of stent thrombosis was reported in the marginal circumflex artery branch. The 6-month follow-up was possible in 88.7% of the patients (118), two of them – each one from a different group – had sudden deaths. The variables analyzed in the late clinic evolution did not show significant differences between themselves in both groups (table 8). Comparing the two different re-interventions – myocardial revascularization surgery and angioplasty supremacy of percutaneous intervention is noted.

TABLE 8 – CLINICAL EVOLUTION OF ANGIOPLASTY IN THE STUDY GROUPS AFTER 6 MONTHS

DATA	DEXAMETHASONE		PLACEBO		TOTAL		p
	N°	(%)	N°	(%)	N°	(%)	
Angioplasty							0,590 <sup>(1)</sup>
No	32	(56,1)	33	(54,1)	65	(55,1)	
Yes	25	(43,9)	28	(45,9)	53	(44,9)	
Assisted during re-study	08	(14,0)	10	(16,4)	18	(15,2)	
Angioplasty only	01	(1,8)	01	(1,6)	02	(1,7)	
After 6 months	16	(28,1)	17	(27,9)	33	(28,0)	
Ischemia							0,872 <sup>(1)</sup>
No	47	(82,5)	52	(85,3)	99	(83,9)	
Yes	10	(17,5)	09	(14,7)	19	(16,1)	
Catheterism	02	(3,5)	01	(1,6)	03	(2,6)	
Cintilography	01	(1,7)	-	-	01	(0,8)	
ECO	-	-	01	(1,6)	01	(0,8)	
Enzymes	02	(3,5)	-	-	02	(1,7)	
Treadmill test	05	(8,8)	07	(11,5)	12	(10,2)	
Myocardial revascularization							0,373 <sup>(2)</sup>
No	55	(96,5)	57	(93,4)	112	(94,9)	
Yes	02	(3,5)	04	(6,6)	06	(5,1)	

(1) Qui-Square; (2) Fisher.

### Ultrasonographic evaluation

One hundred patients were submitted to ultrasonographic analysis – 49 (49.0%) from the dexamethasone group and 51 (51.0%) from the placebo group. It was observed that the DA artery received the largest number of prosthesis (46%), and that 95% of the patients received only one stent. The comparison between the two groups did not reveal significant differences. The post implantation ultrasonographic analysis is presented in table 9.

TABLE 9 – INTRA-STENT DESCRIPTIVE STATISTICS AFTER IMPLANTATIONS, ACCORDING TO ULTRASOUND FINDINGS

DATA	DEXAMETHASONE			PLACEBO			VALUE for p <sup>(1)</sup>
	Average	± Standard deviation	Median	Average	± Standard deviation	Median	
Vessel volume	220,89	± 95,79	196,00	218,46	± 96,89	205,42	0,931
Lumen volume	151,75	± 66,29	136,40	148,95	± 67,35	138,60	0,896
Stent volume	151,96	± 66,28	136,40	147,78	± 68,73	138,60	0,945
Hyperplasia volume	0,10	± 0,59	0,00	0,00	± 0,00	0,00	0,597
Obstruction rate ( % )	0,05	± 0,39	0,00	0,00	± 0,00	0,00	0,597
Luminal minimum diameter	2,56	± 0,65	2,53	2,88	± 1,37	2,64	0,117

OBSERVATION: use of median recommended for very high standard deviation.

(1) Mann-Whitney.

The ultrasonographic variables were measured soon after the implantation and 6 months later during late follow-up. When compared, the variable measures (table 10) between the two study groups presented significant differences in stent obstruction rates, indicating that patients from the dexamethasone group had lower levels of restenosis than those pertaining the placebo group ( $15,91 \pm 13,46$  versus  $22,13 \pm 14,62$ ; medians de 13,02 e 19,64;  $p = 0,024$ ) (table 10 e graphic 4).

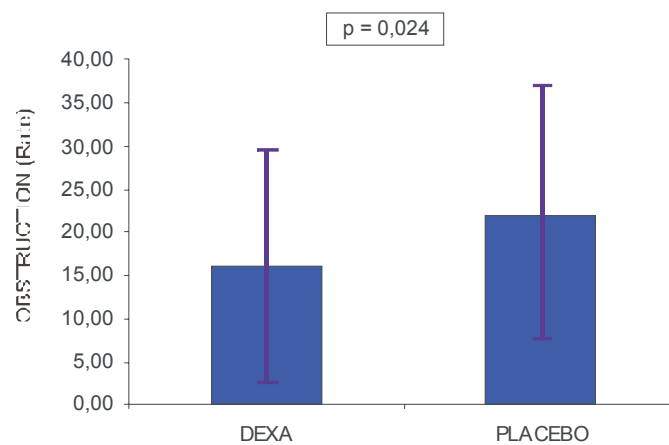
TABLE 10 – DISCRIPTIVE STATISTICS FOR INTRA-STENT VOLUMES DURING FOLLOW-UP BASED ON DATA GIVEN BY ULTRASOUND

DATA	DEXAMETHASONE			PLACEBO			VALUE for p <sup>(1)</sup>		
	Median	±	Standard deviation	Median	Average	±		Standard deviation	
Vessel volume	212,69	±	98,65	191,43	209,67	±	101,30	200,73	0,812
Lumen volume	120,24	±	56,70	105,80	109,98	±	52,88	98,92	0,416
Stent volume	143,53	±	67,36	128,43	144,88	±	71,53	134,60	0,647
Hyperplasia volume	23,78	±	23,48	15,20	35,12	±	30,50	27,75	0,068
Obstruction rate	15,91	±	13,46	13,02	22,13	±	14,62	19,64	0,024
Luminal minimum diameter	2,81	±	0,73	2,72	2,59	±	0,94	2,42	0,090

OBSERVATION: use of median recommended for very high standard deviation.

(1) Mann-Whitney.

GRAPHIC 4 – OBSTRUCTION RATE IN STUDY GROUPS



SOURCE: Table 10.



It was observed, however, a lower neo-intimal hyperplasia volume in the dexamethasone group ( $23,78 \pm 23,48$  versus  $35,12 \pm 30,50$ ; medians of 15,20 and 27,75;  $p=0,068$ ) and larger minimum luminal diameter (MLD) ( $2,81 \pm 0,73$  versus  $2,59 \pm 0,94$ ; medians de 2,72 and 2,42;  $p=0,090$ ), although presenting limiting probability, which indicates a tendency (table 11).

TABLE 11 – INTRA-STENT VOLUME DESCRIPTIVE STATISTICS POST-IMPLANTATION AND FOLLOW-UP, ACCORDING TO ULTRASOUND FINDINGS

DATA	DEXAMETHASONE			PLACEBO			VALUE for p <sup>(1)</sup>
	Average	± Standard deviation	Median	Average	± Standard deviation	Median	
INTRA-STENT							
Vessel Volume	220,89	± 95,79	196,00	218,46	± 96,89	205,42	0,931
Lumen Volume	151,75	± 66,29	136,40	148,95	± 67,35	138,60	0,896
Stent Volume	151,96	± 66,28	136,40	147,78	± 68,73	138,60	0,945
Hyperplasia Volume	0,10	± 0,59	0,00	0,00	± 0,00	0,00	0,597
Obstruction Rate	0,05	± 0,39	0,00	0,00	± 0,00	0,00	0,597
Minimal luminal diameter	2,56	± 0,65	2,53	2,88	± 1,37	2,64	0,117
FOLLOW-UP							
Vessel Volume	212,69	± 98,65	191,43	209,67	± 101,30	200,73	0,812
Lumen Volume	120,24	± 56,70	105,80	109,98	± 52,88	98,92	0,416
Stent Volume	143,53	± 67,36	128,43	144,88	± 71,53	134,60	0,647
Hyperplasia Volume	23,78	± 23,48	15,20	35,12	± 30,50	27,75	0,068
Obstruction Rate	15,91	± 13,46	13,02	22,13	± 14,62	19,64	0,024
Minimal luminal diameter	2,81	± 0,73	2,72	2,59	± 0,94	2,42	0,090
Time (months)	17,6	± 4,6	17,1	17,9	± 4,5	17,3	0,717

OBSERVATION: use of median recommended for very high standard deviation.

(1) Mann-Whitney.

### Complementary analyses

Comparisons among complementary analyses between the 2 groups revealed an increasing in the luminal diameter variation in the dexamethasone group ( $-0,26 \pm 0,91$  versus  $0,29 \pm 1,70$ ; medians de -0,30 and 0,27;  $p=0,028$ ) (table 12, graphic 5).

TABLE 12 – DESCRIPTIVE STATISTICS IN COMPLEMENTARY ANALYSES BY ULTRASOUND

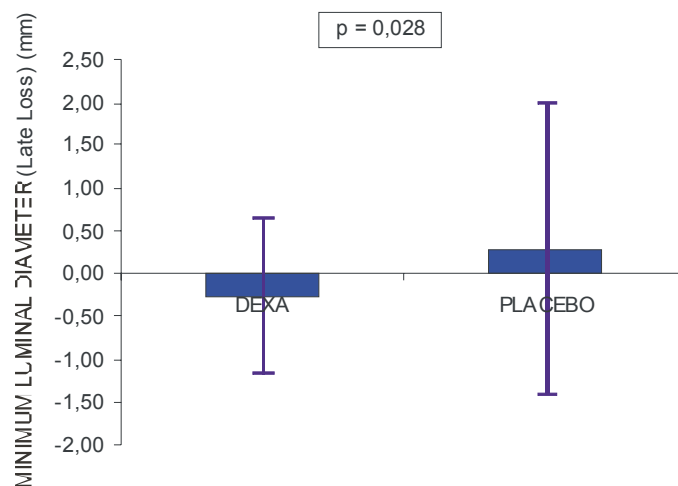
DATA	#	Average	Standard deviation	Minimum	Maximum	Median	Value for p
Difference in vessel volume	100	8,50	28,33	- 72,80	87,35	7,07	0,699 <sup>(2)</sup>
Dexamethasone	49	8,19	29,53	- 58,45	87,35	4,42	
Placebo	51	8,79	27,41	- 72,80	84,30	7,60	
Luminal diameter ( <i>late loss</i> ) <sup>(1)</sup>	100	0,02	1,39	- 3,02	9,08	- 0,13	0,028 <sup>(2)</sup>
Dexamethasone	49	- 0,26	0,91	- 2,40	2,97	- 0,30	
Placebo	51	0,29	1,70	- 3,02	9,08	0,27	
Luminal diameter							
Dexamethasone group							0,017 <sup>(3)</sup>
Intra-stent	49	2,56	0,65	1,34	5,16	2,53	
Follow up	49	2,81	0,73	1,78	4,62	2,72	
Placebo group							0,352 <sup>(3)</sup>
Intra-stent	51	2,88	1,37	1,41	10,90	2,64	
Follow up	51	2,59	0,94	1,10	5,62	2,42	

OBSERVATION: use of median recommended for very high standard deviation.

*Late loss* was calculated by subtracting the minimum luminal diameter on follow-up from the intra-stent minimum luminal diameter;

(1) Mann-Whitney; (2) Wilcoxon – for related samples.

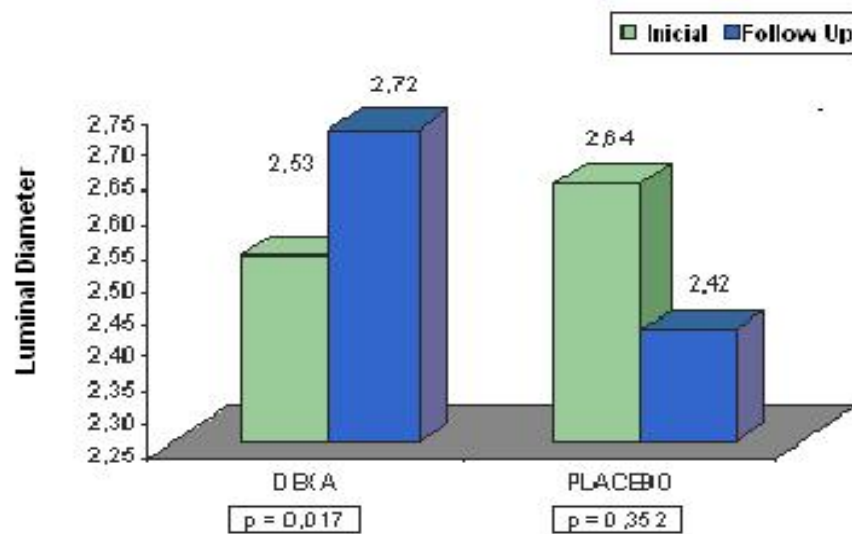
GRAPHIC 5 – MINIMAL LUMINAL DIAMETER EVALUATION (LATE LOSS) ON ULTRASOUND EVALUATION



SOURCE: table 12.

Comparing the initial luminal diameter and the observed on follow-up in each one of the groups, we note a significant increasing in the dexamethasone group ( $2,56\pm 0,65$  versus  $2,81\pm 0,73$ ; medians 2,53 e 2,72;  $p=0,017$ ) e non-significant decreasing in the placebo group ( $2,88\pm 1,37$  versus  $2,59\pm 0,94$ ; medians 2,64 e 2,42;  $p=0,352$ ) (table 12, graphic 6).

GRAPHIC 6 – INITIAL AND FOLLOW-UP LUMINAL DIAMETER EVALUATION



SOURCE: table 12.

## 4 DISCUSSION

The treatment for coronary artery disease has been showing extraordinary progress in the past few decades. All this evolved from ordinary clinical treatment, many times only observational, to invasive approaches such as by-pass myocardial revascularization procedures.<sup>70</sup>

New frontiers were reached after the percutaneous treatment method proposed and developed by *Gruntzig*, nevertheless with new challenges.

The use of stents in angioplastic treatment of obstructive (blocking) lesions in coronary arteries represents the most relevant therapeutic advance in the last few years. These devices have been proven to be effective compared to angioplasty performed with balloon catheters. Problems such as acute thrombosis and hemorrhage due to excessive anti-coagulations were solved.

However, the more the stent treatment advanced, restenosis has been a continuous challenging subject held in evidence. The intra-stent restenosis, a consequence of the growth of a different structure from that in the atherosclerotic plaque – neo-intimal hyperplasia – became the researchers' main area of interest.

Studies conducted in the 1990's demonstrate a relatively low restenosis rate when lesions are short and the vessel diameter is larger. However this incidence reaches larger values in patients who presented disturbances such as diabetes; unstable angina; long lesions, especially those located in thin vessels and in those totally occluded.

The suppression of neo-intimal hyperplasia, which is the main mechanism of intra-stent restenosis, has become the researchers' main goal in the past few years (its physiopathology has become the object of analysis in other part of this dissertation). Brachytherapy was used to achieve that<sup>41-42</sup>, but, since this procedure involves necessarily a multi-disciplinary team and it is associated with complications such as acute thrombosis and endoprosthesis border restenosis, the complexity of this procedure inhibited its use.

Ultrasonographic studies demonstrate variation between 19 mm<sup>3</sup> and 48 mm<sup>3</sup> in neo-intimal hyperplasia volume as a result of the use of ordinary stents<sup>73-75</sup>. On the other hand, hyperplasia caused by stents coated in Sirolimus was 16.8±6 mm<sup>3</sup> in FIM

study (10.7%±3 of obstruction volume); 4.4 mm<sup>3</sup> in SIRIUS<sup>49</sup> AND 2±5 mm<sup>3</sup> (with 1,3% of obstructon volume) in RAVEL study<sup>48</sup>.

Nothing has been found during the review of the literature on which this dissertation is based on that involves the effect of dexamethasone on neo-intimal hyperplasia, in the form of this study, in which an evaluation of variables found by intra-coronary ultrasound is done.

The samples used in this research were broad and homogeneous, because included, in close proportions, diabetics, hypertensives, dislipidemics and tobacco users (table 2). In the dexamethasone group, 30.2% of patients were diabetics, well-known condition that abets restenosis. In STRIDE<sup>65</sup> study, which showed a 13.3% restenosis rate, there weren't any diabetics or control group. The 31% restenosis rate was found in other study<sup>66</sup> in which it was tested with the same type of stent used in the present research, the action of dexamethasone on neo-intimal hyperplasia found in a group of 30 patients. Although intra-coronary ultrasound has been used in the evaluation of these patients, the fact is that the data were collected only from the follow-up sessions without a control group which makes it difficult to compare with any of the results here presented.

Other studies found in literature – in either the ones performed in animal models<sup>74</sup> and those using dexamethasone and other glicocorticoids systemically – do not permit, due to these specificities, a consistent comparative analysis with the data found in this research.

What is left, therefore, is a comparison between the results collected in this study with the ones found in researches with sirolimus and paclitaxel – drugs that when driven through stents show excellent results in the suppression of neo-intimal hyperplasia.

It was observed during this research that the found results through the use of Biodivysio DD PC Stent coated in dexamethasone were lower than those found in FIM, RAVEL, SIRIUS and in the several TAXUS. The latter was 23.78±23.48 mm<sup>3</sup> for hyperplasia volume, in FIM, the volume was 16.8±6 mm<sup>3</sup>; 4.4 mm<sup>3</sup> in SIRIUS and 1.3% in RAVEL; the same differences were observed comparing to the TAXUS study.

By analyzing the results (dexamethasone group versus control group) we can affirm that there was a favorable tendency to dexamethasone use once this group

showed lower stent obstruction volume compared to the other group, although the difference in hyperplasia volume was insignificant between the two groups.

The quantitative angiographic analysis – not included in several objectives of this study – was used as a complement. All angiographic evaluations that determined a decision for intervention – either percutaneous or surgical – were based on visual estimative of hemodynamicists who were responsible for the procedures. These data were taken from a quantitative analysis made some time later the research was finished. Binary Restenosis rate (12%) taken from QCA – based on the artery stenosis diameter variation measured post implantation and on follow-up – although lower than the one taken from STRIDE<sup>65</sup> and Hoffmann et al.<sup>66</sup> – was not significant if compared to the results in the placebo group (15,4%). Because they are different evaluation methods, the comparison between the obstruction data (stenosis) detected by them are not scientifically supported, since one of them measures volume and the other measures only a vertical segment at the most obstructed point of the lesion.

Despite all exclusions occurred with the sample, whatever were the reasons – death, patients' refuse to undergo angiography and ultrasound control after six months because they were clinically healthy, patients being submitted to precocious revascularization procedures without the clinical team's awareness – it has kept homogeneity with similar diabetic's proportions.

One comment must be made about the operative protocol: no variation of the implantation technique occurred during the time the study took place. Because it is a procedure in which a stent is coated in dexamethasone or placebo before the implantation, extra care was taken for the time of blood exposure the device would have on its way to the coronary location where it should be released. The average time spent during the stent coronary travel in the dexamethasone group did not show statistic significance if compared to the placebo group ( $p=0,442$ ).

The great preoccupation was avoiding excessive stent exposure to blood because of the possibility of a wash-out and consequently drug concentration lowering. To avoid dissections on the stent borders, the devices were released under nominal pressure recommended by the manufacturer. After the release, another balloon catheter was used – sometimes having a larger diameter but always shorter, according to information given by ultrasound. Because of this extra care, probably, neither dissections nor thrombos on the lesions occurred. Additional insufflations of

balloon catheters were done whenever inadequate struts positioning were noted by ultrasound.

Two deaths occurred during clinical phase. One of them occurred during the procedure, after stent release, when ultrasonographic study was complete. The ultrasonographic images taken when the patient was on the surgical table revealed a good implantation, without thrombosis, dissections, good struts positioning – nothing under the technical point of view that could justify the occurrence. Another death, occurred in the intracoronary unit, was attributed to complications due to patient's diabetes ketoacidosis.

Thirty days after hospital discharge, the only significant events were a myocardial infarct and acute stent thrombosis implanted in marginal branch of the circumflex artery in patients pertaining the placebo group, both treated in time through percutaneous transluminal angioplasty.

Follow-up clinical analyses after six months were possible in 118 patients. During this time, two cases of sudden death were reported, one from each group.

One important observation was the evolution of the disease characterized by the occurrence of new lesions and especially by the worsening another non-critical lesions when the samples were taken. These complications showed the necessity of intervention in many of these lesions during the restudy period.

It is observed in the ultrasonographic analysis of the groups a lower volume of neo-intimal hyperplasia in the dexamethasone group in relation to the placebo group ( $p=0.068$ ). This was also noted in other researches using other drugs but the difference is that these results are statistically relevant. Despite the lower volume of obstruction in the dexamethasone group, in this case with statistic relevance, this very variable showed better performance in studies that tested sirolimus and paclitaxel – essentially anti-proliferative and immune suppression drugs.

These findings permit some inferences about the injury caused by balloon catheter action and by stent on the artery wall. This research result analysis and those gotten from the studies with sirolimus and paclitaxel permits us to conclude, or even infer, that the anti-inflammatory action is probably not the main villain to unleash neo-intimal hyperplasia. This aspect can be explored in the future by using, in the same stent, drugs that act more efficiently in a certain action mechanism and synergistically with other more efficient ones.

The excessive increasing of hyperplasia in this study may be explained by late follow-up, which averagely lasted  $17.6\pm 4.6$  months for the dexamethasone group and  $17.6\pm 4.5$  for the placebo group. This detail, which is contrasting with literature references, might have had some influence in the gauged quantity.

The data presented in the study show non-significant increasing in the percutaneous intervention rate during follow-up between the groups. The correlation between these data with the arterial volume obstruction shows some incongruence. Under a detailed sample analysis it is observed that it was formed by multi-arterial patients and – in a period of a so long follow-up – non-target lesions evolved and reached critical values, deserving percutaneous treatment.

The low surgical myocardial revascularization rate was similar to those reported in literature but it was lower in the dexamethasone group compared to the placebo group.

#### *Study limitations*

This study obviously presents limitations. The sample turned out to be small for initial purposes because, from the 133 recruited patients among those who have come to Hemodynamics Service of the Hospital da Irmandade da Santa Casa, in Curitiba, Brazil, only 100 were selected for ultrasonographic image analysis. The patients' follow up was excessively long because it allowed a very dispersive data collection. On the other hand, it reflected what occurs in the real world based on the time the follow-up lasted. In general, patients are submitted to angioplastic re-interventions because of clinical indicators and not simply to go under rigid scientific research protocols. An evaluation of a disease made, for example, during the 3<sup>rd</sup>-4<sup>th</sup> month can, due to the disease evolution, be different from that one made during the 9<sup>th</sup> or 10<sup>th</sup> month. A so disperse follow-up was not found anywhere in the literature in almost 18 months – the time used for this investigation.



## 5 CONCLUSION

From what has been exposed we can conclude that:

1. dexamethasone driven in Biodivysio DD PC Stent does not inhibit neo-intimal hyperplasia volume by intracoronary ultrasound;

2. dexamethasone lowers intra-stent obstruction volume measured by intracoronary ultrasound;

3. dexamethasone do not decrease intra-stent restenosis rate, compared with control-group.

4. dexamethasone deserves new investigations with more patients in the sample because its tendency in inhibiting coronary neo intimal hyperplasia.

## REFERENCES

- 1 Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstructions description of a new technic and a preliminary report of its application. *Circulation* 1964; 30:654-70.
- 2 Gruntzig AR, Senning A, Siengenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis:percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J. Med*1979; 301:61-8.
- 3 Gruntzig A, Hirzel H, Goebel N Gattiker R, Turina M, Myler R, Stertz S, Kaltenbach M. [Percutaneous transluminal dilatation of chronic coronary stenoses. First experiences]. Abstract Article in German. *Schweiz Med Wochenschr* 1978 Nov 4; 108 (44):1721-3.
- 4 Schneider J, Gruntzig A. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: morphological findings in 3 patients. *Pathol Res Pract* 1985 Oct; 180 (4):348-52.
- 5 Simpson JB, Baim DS, Robert EW, Harrison DC. A new catheter system for coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1982 Apr 1; 49 (5):1216-22.
- 6 Gruentzig AR, Meier B. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. The first five years and the future. *Int J Cardiol*1983; 2 (3-4):319-23.
- 7 Roubin GS, King SB Brd, Douglas J S Jr. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: the Emory University Hospital experience. *Am J Cardiol*1987 Jul 31; 60 (3):39B-43B.
- 8 Kent KM. Reestenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am. J Cardiol* 1988 May 9;61 (14):67G-70G.
- 9 Callif RM, Forten DF, Frid DJ, Harlan WR 3rd, OhmarEM, Bengton JR, Nelson CL, Tchong JE, Mark DB, Stack RS. Restenosis after coronary angioplasty: an overview. *J Am Coll Cardiol* 1991 May; 17 (6suppl B):2B-13B.
- 10 Holmes DR Jr, Vliestra RE, Smith HC, Vetrovec GW, Kent KM, Cowley MJ, Faxon DP, Gruentzig AR, Kelsey SF, Detre KM et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): A report from PTCA Registry of the National Heart, Lung and Blood Institute. *Am J Cardiol* 1984 Jun 15,53 (12):77C-81C.
- 11 Erbel R, Haud M, Hopp HW, Franzen D, Rupprech HJ, Heublein B, Fisher K, de Jaegere P, Serruys P, Rutsh W, Probst R. Coronary artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. Reestenosis Stent Study Group. *N Engl J. Med* 1999 Dec 3; 339 (23):1672-8.
- 12 Fishman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M. et al. A randomized comparison of coronary – stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease.

- Stent Restenosis Study Investigators. *N. Engl J Med* 1994 Aug 25; 331 (8):496-501.
- 13 Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeney F, Macaya C, Rutsch W, Heindrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P et al. A comparison of balloon expandable – stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Bennesstent study Group. *N Engl J Med* 1994 Aug 25; 331 (8):489-95.
  - 14 Schatz RA, Palmaz JC, Tio FO, Garcia F, Garcia O, Reuter SR, Balloon expandable intracoronary stents in the adult dog. *Circulation* 1987; 76:450-7.
  - 15 Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N. Engl J Med* 1987; 316:701-6.
  - 16 Popma JJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Campbell A, Chuanq IC, Clark C, Merritt AJ, Bucher TA, Leon MB. Vascular complications after balloon and new device angioplasty. *Circulation* 1993 Oct; 88 (4 Pt1):1569-78.
  - 17 Waksman R, King SB, 3rd, Douglas JS, Shen Y, Ewing H, Mueller L, Ghazzal ZM, Weintraub WS. Predictors of groin complications after balloon and new device coronary intervention. *Am J Cardiol.* 1995 May 1; 75 (14):886-9.
  - 18 Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, Gaglione A, Goldberg SL, Tobis JM. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995 Mar 15; 91 (6):1676-88.
  - 19 Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH; CLASSICS investigators. Double blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102:624-629.
  - 20 Leclercq F; Grolleau R. Mechanisms of restenosis after coronary angioplasty. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996 Mar; 89 (3):359-65.
  - 21 Mintz GS; Popma JJ; Pichard A.D; Kent KM; Satler LF; Wong C; Kong MK; Kovach JA; Leon BM. Arterial remodeling after Coronary Angioplasty: a series intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94:35-43.
  - 22 Desmet W, Vrolix M, De Scheerrder I, Van Lierd J, Willemens JL, Piessens J. Angiotensin – converting enzyme inhibition with fosinopril sodium in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1994 Jan; 89 (1):385-92.
  - 23 No authors listed. Does the new angiotensin converting enzyme inhibitor cilazapril prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty? Results of the MERCATOR study: a multicenter, randomized, double-blind placebo controlled trial. Multicenter European Research Trial with Cilazapril after Angioplasty to prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (Mercator) Study Group. *Circulation* 1992 Jul; 86 (1):100-10.

- 24 Weintraub WS, Boccuzzi SJ, Klein JL, Kosinski AS, King SB 3<sup>rd</sup>, Ivanhoe R, Cedarholm JC, Stillabower ME, Talley JD, Demaio SJ, et al. Lack of effect of lovastatin on restenosis after coronary angioplasty. Lovastatin Restenosis Trial Study Group. *N Engl J Med* 1994 Nov 17; 331 (20):1331-7.
- 25 Serruys PW, Foley DP, Jackson G, Bonnier H, Macaya C, Vrolix M, Branzi A, Shepherd J, Suryapranata H, de Feyter PJ, Melkert R, Van Es GA, Pfister PJ on behalf of the FLARE study group. A randomized placebo – controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty. *European Heart Journal* 1999; 20:58-69.
- 26 Bertrand ME, Mc Fadden EP, Fruchart JC, Van Belle E, Commeau P, Grollier G, Bassand JP, Machecourt J, Cassagnes J, Mossard JM, Vacheron A, Castaigne A, Danchin N, Lablanche JM. Effect of pravastatin on angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty. The PREDICT Trial investigators. Prevention of Restenosis by Elisor after Transluminal Coronary Angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1997 Oct; 30 (4):863-9.
- 27 Gershlick AH, Springgins D, Davies SW, Syndercombe Court YD, Timmins J, Timmis AD, Rothman MT, Layton C, Balcon R. Failure of poprostenol (prostacyclin, PGI<sub>2</sub>) to inhibit platelet aggregation and to prevent restenosis after coronary angioplasty: results of a randomized placebo controlled trial. *Br Heart J* 1994 Jan; 71 (1):7-15.
- 28 Hoberg E, Dietz R, Frees U, Katus HA, Rauch B, Schomig A, Shuler G, Schwartz F, Tillmanns H, Niebauer J et al. Verapamil treatment after coronary angioplasty in patients at high risk of recurrent stenosis. *BR Heart J* 1994 Mar; 71 (3):254-60.
- 29 O'Keefe JH Jr, Giorgi LV, Hartzler GO, Good TH, Ligon RW, Webb DL, Mc Callister BD. Effects of diltiazem on complications and restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1991 Feb 15; 67 (5):373-6.
- 30 Savage MP, Goldberg S, Mac Donald RG, Bass TA; Margolis JR, Whitworth HB, Andrew ST, George V, Michael C, Alfred AB, Patrick K, John WH, James AH, Paul G, Carl JP. For the M-Heart study group Philadelphia PA, Multi – Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial II: a placebo – controlled trial of thromboxane blockade in the prevention of restenosis following coronary angioplasty. *Am Heart J* 1991 Vol 122:1239-43.
- 31 Faxon D, Spiro T, Minor S, Douglas J, Cote G, Drosti K. Low molecular weight in prevention of restenosis after angioplasty results of enoxaparin restenosis (ERA) trial. *Circulation* 1994 vol. 90:908-14.
- 32 Pepine CJ, Hirshfeld JW, Mac Donald RG, Henderson MA, Bass TA, Goldberg S, Savage MP, Vetrovec G, Cowley M, Taussig A et al. A controlled trial of corticosteroids to prevent restenosis after coronary angioplasty. M – Heart Group. *Circulation* 1990 Jun; 81 (6):1753-61.
- 33 Oberhoff M, Baumbach A, Hermann T, Diehl C, Maier R, Athanasiadis A, Herdeq C, Bohnet A, Haase KK, Voelker W, Baildon R, Veldhor S, Karsch KR. Local and systemic delivery of low molecular weight heparin following PTCA: acute results

and 6 months follow up of the initial clinic experience with the porous balloon (PILOT study). Preliminary Investigation of local Therapy Using Porous PTCA balloons. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998 Jul; 44 (3):267-74.

- 34 Sick PB, Gelbrich G, Kalnins U, Erglis A, Bonan R, Aengevaeren W, Elsner D, Lauer B, Woinke M, Brosteanu O, Schuler G. Comparison of early and late results of a Carbofilm – coated stent versus a pure high grade stainless steel stent (the Carbostent – Trial). *Am J Cardiol* 2004 Jun 1; 93 (11):1351-6, A5.
- 35 Kastrati A, Schoming A, Dirschinger J, Mehilli J, Von Welser N, Pache J, Schuhlen H, Schilling T, Schmitt C, Neumann FJ. Increased risk of restenosis after placement of gold – coated stents: results of a randomized trial comparing gold – coated steel stents in patients with coronary artery disease.
- 36 Lewis AI, Stralford PW. Phosphorylcholine – coated stents. *Long Term. Eff Med Implants* 2002; 12 (4):231-50.
- 37 Hinohara T, Robertson GC, Selmon MR, Vetter JW, Rowe MH, Braden LJ, McAuley BJ, Sheehan DJ, Simpson JB. Restenosis after directional coronary atherectomy. *Am Coll Cardiol* 1992 Sep; 20(3):623-32.
- 38 Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA, Whitlow PL, Hofling B, Simonton CA, Masden RR, Serruys PW, Leon MB, Williams DO, King SB, Mark DB, Isner J.M., Holmes DR, Ellis SG, Lee KL, Keecer JP, Berdan LG, Hinohara T, Calife R.M, for the CAVEAT group. A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. The CAVEAT study group. *N Engl J* 1993; v 329:221-7.
- 40 Reifart N, Vandormael M, Krsjcar M, Gohring S, Preusler W, Schwartz F, Storger H, Hofmann M, Klopper J, Muller S, Haase J. Randomized comparison of angioplasty of complex coronary lesions at a single center. Excimer laser, Rotational atherectomy and Balloon Angioplasty Comparison (ERBAC). *Circulation* 1997; v96:91-8.
- 41 Teirstein P.S, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Morris NB, Leon MB, Tripuraneni P. Catheter based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting (SCRIPSS). *N Engl J Med* 1997 v336:1697-703.
- 42 Leon MB, Teirstein P.S, Moses JW, Tripuraneni P, Lansky AJ, Jani S, et al. Localized intracoronary gamma – radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting (GAMMAI). *N Engl J Med* 2001; 344:250-6.
- 43 Saunders RN, Metcalfe MS, Nicholson ML. Rapamycin in transplantation: a review of the evidence. *Kidney Int* 2001; 59:3-16.
- 44 Marx SO, Jayaraman T, Go Io Marks AR, Rapamycin – FKBP inhibit cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1995; 76:412-17.
- 45 Mohacsi PJ, Tuller D, Hulliger B, Wijngaard PLJ. Different inhibitory effects on immunosuppressive drugs on human and rat aortic smooth muscle and

- endothelial cells proliferation stimulated by platelet – derived growth factor. *J Heart Lung Transp* 1997 16:484-92.
- 46 Carter AJ, Bailey LR, Llanos G, Liewallen W, Kopia G, Papandreou G, Narayan P, Falotico R, Adelman S, Leon MB. Stent based sirolimus delivery reduces neointimal proliferation in a porcine coronary model of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2000 35:13A. Supplement A (Abstract).
  - 47 Souza JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto I M, Staico R, Mattos L.A, Souza AG, Popma JJ, Serruys PW. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus – coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three – dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; 103:192-5.
  - 48 Morice MC, Serruys PW, Souza JE, Fajadet J, Hayashi EB, Perin M, Colombo A, Schuller G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R, (Ravel Study Group). A randomized comparison of a sirolimus eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J* 2002; 346:1773-80.
  - 49 Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O’Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, B.A., and Kuntz RE for the SIRIUS Investigators.
  - 50 Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, and Mary E. Russell. TAXUS I: Six and twelve – Month Results From a Randomized, Double – Blind Trial on a Slow Release Paclitaxel – Eluting Stent for De Novo Coronary Lesions. *Circulation* Jan 2003; 107:38-42.
  - 51 Colombo A, Drzewiecki J, Banning A et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow - and moderate release polymer – based paclitaxel – eluting stent for coronary artery lesions. *Circulation* 2003; 108:788-94.
  - 52 Stone WG, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O’Shaughnessy CD, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russel ME for the TAXUS-IV Investigators. A Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting Stent in Patients with Coronary Artery Disease. *Neng J Med* 2004; 350:221-31.
  - 53 Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, O’Shaughnessy CD, DeMaio S, Hall P, Popma JJ, Koglin J, Rusell ME, for the TAXUS V investigators Comparison of a Polymer – Based Paclitaxel – Eluting Stent in Patients with a Bare Metal Stent in Patients with Complex Coronary Artery Disease A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005; 294:1215-1223.
  - 54 The Paris course revascularization. Euro PCR04: Understanding Inflammation in Atherosclerosis. Implications for Percutaneous Intervention (Euro PCR04), 2004:37-38.
  - 55 Kornowski R, Hong MK, Tio FO, Bramwel O, Wu H and Leon MB. In stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:224-30.

- 56 Villa AE, Guzman LA, Chen W, et al Local delivery of dexametasone for the prevention of neo intimal proliferation in a rat model of balloon angioplasty. *J Clin* 1994; 93:1243-9.
- 57 Vadas P. The efficacy of anti inflammatory agents with respect to extracellular phospholipase A2 activity. *Life Sciences* 1982; 30:155-62.
- 58 Clowes AW, Reidy MA, Clowes MM. Kinetic of cellular proliferation after arterial injury. I smooth muscle growth in the absence of endothelium.
- 59 Berk BC, Vallega G, Griendling KK, Gordon JB, Cragoe EJ Jr, Canessa M, Alexander RW. Effects of glucocorticoids of Na/H exchange and growth in cultured vascular smooth muscle cells. *J Cell Physiol* 1988; 137:391-401.
- 60 Longenecker JP, Kilty LA, Johnson LK, Glucocorticoids inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation influence of homologous extracellular matrix and serum mitogens. *J Cell Biol* 1984; 98:534-40.
- 61 Lee CW, Chae JK, Lim HI, Hong MK, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Prospective randomized trial of corticosteroids for the prevention of restenosis after intracoronary stent implantation. *Am Heart J* 1999; 138:60-63.
- 62 Pepine CJ, Hirschfeld JW, MacDonald RG, Henderson MA, Bass TA, Goldberg S, Savage MP, Vetrovec G, Cowley M, Taussig AS. A controlled trial of corticosteroids to prevent restenosis after coronary angioplasty. M-Heart Group. *Circulation* 1990; 81:1753-6.
- 63 Stone GW, Rutherford BD, Hartzler GO, Mc Conahay DR, Johnson WL, George LV, Ligon RW, Hartzler GO. A randomized trial of corticosteroids for the prevention of restenosis in 102 patients under going repeat coronary angioplasty. *Cathet Car Cardiovasc Diag* 1989; 18:227-31.
- 64 Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Ribichini F, Russo P, Proietti I, Ghini AS, Ferrero V, Chiarello L, Gioffre PA, Romeo F, Crea F Immunosuppressive Therapy for the Prevention of Restenosis after Coronary Artery Stent Implantation (IMPRESS Study) *J Am Coll Cardioll* 2002; 346:1773-80.
- 65 Lui X, Huang Y, Hanet C, Vandormael M, Legrand V, Dens J, Vandebossche JL, Missault L, Vrints C De Scheerder I. Study of antirestenosis with the Biodivysio dexamethasone – eluting stent STRIDE: A first human multicenter pilot trial *Catheter Cardiovascular Interv* 2003 Oct; 60(2):172-8 discussion 179.
- 66 Hoffmann R, Langenberg R, Radke P, Franke A, Blindt R, Ortlpp J, Popma JJ, Weber C, Hanrath P, Evaluation of a high dose dexametasone – eluting stent. *Am J Cardiol* 2004 Jul 15; 94(2):193-5.
- 67 Abizaid A, Karnowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wu Hongsheng, Popma JJ, Leon MB. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardioll* 1998; 32, 584-9.

- 68 Stanton A G. Primer of Biostatistics – Version 4.0 MC Graw Hill – Fourth Edition- New York – 1997 ( manual com 473 páginas ).
- 69 Epi – Info – Centers for Disease Control & Prevention ( CDC ), USA. World Health Organization Geneva. Switzerland. Epi – Info, Version 6.04b – January 1997 – A World Processing, Database and Statistics Program for Public Health.
- 70 Favaloro, R G – Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion.. Operative technique. Ann Thorac Surg 1968; 5:334.
- 71 Dussaillant G R, Mintz G S, Pichard A D, et al. Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis. J Am Coll Cardiol. 1995; 26:720-724.
- 72 Costa M A, Sabate M, van der Giessen W J et al. Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy. Circulation 1999; 100:789-92.
- 73 The ERASER investigators. Acute platelet inhibition with abciximab does not reduce in-stent restenosis ( ERASER study ). Circulation. 1999; 100; 799-806.
- 74 Lincoff A M , Furst J G, Ellis S G, Tuch R J, Topol E J. Sustained local delivery of dexametasone by a novel intravascular eluting stent to prevent restenosis in the porcine coronary injury model. J Am Cardiol 1997; 29(4):808-16.