

**Faculdade de Medicina da
Universidade de Passo Fundo
Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-graduação em Medicina:
Clínica Médica
Mestrado Interinstitucional**

**Ensaio Clínico Randomizado
Comparando Implante de
Próteses Intracoronárias
com e sem Revestimento de
Carbeto de Silício Amorfo**

Norberto Toazza Duda, MED.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro

Dissertação de Mestrado apresentada no
Programa de Pós-Graduação em Medicina:
Clínica Médica, para obtenção do título de
Mestre em Medicina.

**Porto Alegre/Passo Fundo
2001**

D844e Duda, Norberto Toazza

Ensaio clínico randomizado entre implante de próteses intracoronárias com e sem revestimento de carbeto de silício amorfo / Norberto Toazza Duda ; orient. Jorge Pinto Ribeiro. – Porto Alegre, 2001. 90 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Mestrado Interinstitucional UFRGS-UPF. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica e Ciências Médicas.

1. Isquemia miocárdica. 2. Angina pectoris. 3. Angioplastia. 4. Revascularização miocárdica. I. Ribeiro, Jorge Pinto. II. Título.

NLM: WG169

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

Agradecimentos

O autor agradece aos pacientes que aceitaram participar do estudo, aos planos de saúde os suportaram financeiramente e, dentre eles, especialmente o Sistema Único de Saúde. Ao Hospital São Vicente de Paulo nas pessoas do Administrador Ilário Jandir de Davi e do Diretor Médico Dr. Rudah Jorge pela disponibilização da logística necessária. À enfermeira Carla Kerber pelo controle da randomização e dos materiais, às Srtas. Eliane Oliveira e, especialmente Rosane Laimer, pelo prestimoso trabalho com os pacientes, familiares e por toda parte burocrática relacionada ao protocolo. A toda equipe de enfermagem pela qualidade da assistência prestada. Ao Dr. Rogério Tadeu Tumelero, parceiro nos procedimentos, e ao acadêmico de medicina Alexandre Pereira Tognon pela sustentação em informática.

Também desejo agradecer principalmente ao Prof. Dr. Ellis Darrigo Busnello responsável pela implantação do Programa de Pós-Graduação Inter-Institucional em Clínica Médica UFRGS/UPF, sem o qual a disseminação do conhecimento não teria sido viabilizada. À Prof^a. Dr^a. Sandra Costa Fuchs, incentivadora permanente da criação científica, e ao Prof. Dr. Hugo Roberto Kurtz Lisboa, interface do programa. Ao Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro, orientador deste trabalho.

Dedicatória

**À minha família, Maria Helena,
Mariana, Lívia e Marcelo
pelo suporte afetivo e de incentivo,
relevando as ausências.**

Com os olhos no futuro, seremos melhores.

Sumário:

1.	Apresentação	06
2.	Introdução	07
3.	Revisão da Literatura	08
4.	Objetivos e hipóteses	13
5.	Referências da Revisão da Literatura	15
6.	Artigo em Inglês	24
7.	Artigo em Português	49
8.	Anexos	
8.1.	Anexo I – Aspectos Éticos e Termo de Consentimento Informado	75
8.2.	Anexo II – Processo de Randomização	80
8.3.	Anexo III – Próteses em Estudo	82
8.4.	Anexo IV – Instrumento de Coleta de Dados	85

1. Apresentação

O tratamento da coronariopatia obstrutiva aguda e crônica teve um grande avanço com a introdução da terapia transluminal por cateter. Desde o advento da cirurgia de revascularização com enxertos de veia safena, a angioplastia e, especialmente os implantes de endopróteses, tornaram-se a melhor perspectiva para o tratamento da angina pectoris e do infarto do miocárdio. Apesar da dramática redução das complicações agudas do procedimento percutâneo, a reestenose permanece como um evento a ser solucionado. Mesmo com técnicas de ablação da placa aterosclerótica e do uso do ultra-som intracoronário para monitorar e aprimorar a definição dos graus de estenose pré e pós-procedimento, a necessidade de materiais com maior biocompatibilidade vem merecendo a atenção da comunidade científica mundial. A possibilidade de revestir-se uma prótese com substâncias orgânicas e inorgânicas que reduzissem a reação tecidual foi e continua sendo alvo de intensa procura. Há resultados preliminares que demonstram a diminuição significativa das taxas de eventos clínicos adversos e da obstrução arterial a médio prazo. Os estudos randomizados demonstrarão, com maior fidelidade, se estas perspectivas se confirmarão, definindo, especialmente, para que grupo clínico e para que tipo de anatomo-fisiopatologia estará recomendada a intervenção.

Passo Fundo, maio de 2001

Norberto Toazza Duda

2. Introdução

O advento da Angioplastia Coronária Transluminal Percutânea (ACTP) para o tratamento da cardiopatia isquêmica obstrutiva foi muito promissor devido à menor morbidade em relação à intervenção cirúrgica, mas a frequência de dissecções arteriais, trombose aguda (TA) e subaguda (TSA) bem como o índice de reestenose mantiveram-se altos^{1,2}. Na procura de alternativas para a redução das trombooses e, mais tardiamente, da reestenose, as próteses intracoronárias (stents) estabeleceram-se como intervenções seguras. Hoje, os índices de complicações variam na dependência da anatomia/morfologia da estenose, do tipo de prótese e do uso de balões de alta pressão para hiperdilatação. A prótese com revestimento de carbeto de silício amorfo (a-SiC:H), pelas suas qualidades eletroquímicas, teria menor influência na agregação protéica e de elementos figurados do sangue bem como na reação inflamatória tecidual. Assim, é uma possibilidade atrativa para redução tanto dos eventos agudos, quanto daqueles a médio e longo prazo. O benefício advindo deste avanço reduziria não somente a mortalidade e a angina, como também o infarto do miocárdio e a insuficiência cardíaca.

3. Revisão da Literatura

A denominação Stent refere-se ao dentista Charles Stent que, há um século, idealizou um material para moldagem protética, e que mais tarde passou a ser usado como suporte para tecidos vivos em cicatrização³. Em 1964 Dotter e Judkins descreveram procedimentos para ACTP e, em 1997, Grüntzig desenvolveu e expandiu o uso do cateter balão para dilatação das artérias coronárias^{4,5}. Atualmente mais de 900 000 pacientes em todo o mundo são submetidos à angioplastia a cada ano⁶. Em 1987 Sigwart e col realizaram o primeiro implante de um stent na circulação coronária com sucesso⁷. O Gianturco-Roubin Flex-stent foi o primeiro stent intracoronário aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) para o tratamento de oclusões agudas⁸. Em 1993, o FDA autorizou o implante do stent de Palmaz-Schatz com a indicação de reduzir as complicações agudas e a reestenose decorrentes da angioplastia coronária por balão^{3,9-15}. A padronização do procedimento exigia anticoagulação cumarínica, o que ocasionava muitas complicações hemorrágicas e vasculares periféricas, com prolongada hospitalização. Esta orientação baseava-se na prevenção da TA e TSA^{6,16-19}.

A ocorrência de TA e TSA, mesmo com a anticoagulação ideal, levou a comprovação da hipótese de que o implante ótimo da prótese era fundamental, e não apenas as modificações na hemostasia²⁰. A completa expansão da prótese obtida com a hiperinsuflação do balão, a aposição adequada na parede arterial e a total cobertura da lesão, propiciaram o uso apenas de antiadesivos plaquetários e a redução da TSA para 0.9%²¹. Assim, diminuiu-se as taxas de complicações hemorrágicas e vasculares de 10% a 15% para 2% a 3%, a duração da internação hospitalar e os custos²²⁻²⁸. Com o uso mais freqüente das endopróteses, a reestenose surgiu como problema clínico a médio prazo²⁹⁻³³.

A reestenose é o retorno da obstrução igual ou maior do que 50% do diâmetro arterial coronário em local previamente corrigido entre 2 a 6 meses de seguimento³⁴⁻³⁷. Ela é decorrente

da hiperplasia neointimal (reestenose histológica), tem redução luminal à angiografia (reestenose angiográfica) e recorrência de sinais e sintomas de isquemia após ACTP com sucesso primário (reestenose clínica). O processo de reestenose é complexo e ocorre, em algum grau, em todas as lesões dilatadas. Inicia imediatamente após a dilatação com a retração elástica e, numa fase mais tardia, há remodelamento, com redução do diâmetro através da migração e proliferação de células musculares lisas, além da síntese de matriz extracelular com a formação de neoíntima³⁸⁻⁴⁴. Nos estudos histopatológicos verifica-se a proliferação de células musculares lisas do tipo secretor, e grande quantidade de matriz extracelular no período inicial de 6 meses. Entre 6 meses e 2 anos, predominam as células musculares lisas do tipo contrátil e matriz extracelular colágena. Acima de 2 anos, a maturação fibrótica da hiperplasia neointimal a torna semelhante à placa aterosclerótica usual^{37,45-50}. Na busca da diminuição da reação inflamatória, estudos in vitro demonstraram que além do polimento das superfícies das próteses, a interação entre as proteínas e o material aloplástico era fonte trombogênica, e na sedimentação deste processo, toda proliferação tecidual⁵¹.

A maior ou menor agregação protéica na superfície do material protético depende da densidade de sítios ocupados (density of occupied states - DOS), o que significa maior ou menor disponibilidade de transferência de elétrons. Esta transferência é o mecanismo que promove a deposição protéica na superfície dos materiais. A autotransferência de cargas acontece de lacunas de banda de valência ocupados no fibrinogênio, para lacunas não ocupadas no material aloplástico. Como resultado, as propriedades eletrônicas e eletro-químicas das proteínas e dos sólidos são a chave da hemocompatibilidade⁵¹. A ativação do fibrinogênio é diretamente proporcional à troca de correntes eletrônicas. Uma rápida transferência de carga (princípio de Frank-Condon - GEIGER 1981) é suficiente para quebrar as ligações entre os fibrinopeptídeos quando os aminoácidos se localizam adjacentes à interface biomecânica. Uma vez que os peptídeos tenham sido removidos, os monômeros de fibrina polimerizam-se e desencadeiam a

formação do trombo. Assim, quanto mais baixa a troca de cargas, maior será a hemocompatibilidade do material⁵². Usualmente, os metais tem medidas para transferência de cargas acima de $10^{-18}\text{cm}^{-3}\text{eV}^{-1}$ e menos do que 1.2eV. No caso de semicondutores amorfos, em particular o a-SiC:H, os valores eletroquímicos são de 1,4eV e poucos sítios livres (DOS) ou seja menos do que $10^{-17}\text{cm}^{-3}\text{eV}^{-1}$. Adicionalmente, a resistência à condutividade é maior do que $10^4\Omega\text{cm}^{-1}$ ⁵³.

Existem ainda outros fatores anátomo-funcionais que são preditores de maior índice de reestenose. São as lesões localizadas na coronária esquerda, na artéria descendente anterior e nas pontes de safena. As estenoses segmentares, as artérias com pequeno diâmetro, as lesões reestenóticas e oclusões crônicas, e nos resultados sub-ótimos das dilatações e com grandes dissecções. Ainda, na angina instável e vasoespástica, e também nos diabéticos a incidência é maior^{35,54-67}.

As técnicas do operador e as estratégias de liberação do stent para reduzir a lesão na artéria, modificam o resultado imediato e a médio prazo com relação a RA e aos Eventos Coronários Adversos Maiores (MACE). O uso de alta pressão nos balões pode causar trauma nas bordas do stent, transição entre a prótese e o endotélio normal. Por vezes acontece dissecção arterial o que freqüentemente requer implante de outro stent, o que aumenta o risco de trombose aguda. Este local é causa comum de reestenose e é o preditor mais forte de eventos adversos em 30 dias³⁴⁻⁶⁸. Quando não é utilizada alta pressão durante o implante, os índices de reestenose aumentam devido a inadequada aposição da prótese na parede arterial. Há também maior risco de trombose aguda e subaguda. Um estudo clínico retrospectivo sugeriu que, quando a relação balão/artéria é igual ou maior do que 1.1/1, e pressão maior que 16atm, há perda luminal tardia peri-stent comparativamente com as artérias onde a relação havia sido igual ou menor que 1/1 e pressão menor do que 16 atm⁶⁹.

Dois estudos randomizados comparando endopróteses com balão demonstraram menores taxas de RA e de MACE para o implante da prótese. No STRESS TRIAL (Stent Restenosis Study)⁷⁰ os índices passaram de 42% para 31% e, no BENESTENT I (Belgian Netherlands Stent)⁷¹, de 32% para 22% quando comparados com ACTP. Os MACE passaram de 23% para 19% e de 29% para 20%, respectivamente.

O ensaio clínico multicêntrico randomizado BENESTENT II⁷² comparou ACTP e Stent recoberto com heparina. Os 413 pacientes que receberam o stent Palmaz-Schatz recoberto com heparina tinham angina estável ou instável, artérias com diâmetros iguais ou maiores do que 3mm e com lesões de até 18mm de comprimento. Aos 6 meses, 12,8% deste grupo teve MACE. Em 208 pacientes foi realizada angiografia digital quantitativa automática (QCA), evidenciando 16% de reestenose. Os pacientes deste estudo formaram um grupo selecionado onde as artérias tinham maior diâmetro e estenoses circunscritas o que justifica índices menores de reestenose. Kasaoka e Col⁷³ demonstraram que, para uso geral, os preditores independentes para maior reestenose são: o comprimento total da prótese; o diâmetro de referência; o diâmetro luminal mínimo obtido na dilatação; a existência de cirurgia de revascularização prévia; a idade e o diabetes melito. As taxas de reestenose encontradas para artérias menores do que 3mm e comprimentos em torno de 25mm atingiram a proporção de 45%. Já para diâmetros maiores do que 3mm e com extensão menor do que 20mm, a reestenose foi de 20%⁷⁴.

Outros stents recobertos com drogas ou com polímeros contendo drogas antitrombóticas e antiproliferativas também têm sido investigados como uma alternativa no combate à hiperplasia neointimal^{75,76}.

O estudo TENNIS (Tenax vs. Nir Stent Study), comparando stents recobertos com carbeto de silício amorfo (TenaxTM) ou não recobertos (NirTM) não demonstrou diferenças de efeito entre eles. A taxa de reestenose foi de 20,7% para o recoberto e de 20,9% para o não recoberto

(p=NS)⁷⁷.

Os stents utilizados presente estudo são cortados à laser de um tubo de aço 316L. O stent TenaxTM (fig. 1), recoberto com a-SiC:H, tem desenho diferente e menor quantidade de aço (diâmetro das hastes=0,08mm) do que o comparativo (diâmetro das hastes=0,1mm)⁷⁸⁻⁸⁰. O Nir PrimoTM (fig. 2) é o stent comparado sem o revestimento^{81,82}. As diferenças funcionais básicas entre os dois são a maior força radial e o menor prolapso da placa aterosclerótica para o Nir, enquanto que o Tenax permite irregularidades parietais angiográficas mais grosseiras pós procedimento.

Inserir aqui as figuras 1 e 2.

4. Objetivos e Hipóteses

4.1. Justificativa para a pesquisa:

O implante de endopróteses vasculares metálicas traz bons resultados na correção das estenoses arteriais, mas a reestenose ainda tem percentuais que necessitam redução. In vitro e nas séries de casos em humanos, há evidências de que a reestenose possa ser diminuída para a metade dos 20.9% do estudo TENNIS. O Carbetto de Silício Amorfo revestindo a prótese de aço traria melhores resultados angiográficos e clínicos imediatos, e aos seis meses.

4.2. Objetivo Geral:

Avaliar a eficácia e eficiência do implante de endoprótese recoberta com carbetto de silício amorfo comparada com outra prótese não recoberta.

4.3. Hipóteses

4.3.1. Hipótese conceitual:

O implante de endoprótese recoberta com carbetto de silício amorfo tem resultados imediatos e aos seis meses melhores do que a endoprótese não recoberta.

4.3.2. Hipóteses Operacionais

- A frequência da trombose aguda e subaguda é igual nos pacientes que recebem a endoprótese recoberta e nos que não recebem a endoprótese recoberta.
- A frequência dos pacientes com reestenose angiográfica aos seis meses é igual nos pacientes que recebem a endoprótese recoberta e nos que não recebem a endoprótese recoberta.
- A frequência dos maiores eventos coronários adversos é igual nos pacientes que

recebem a endoprótese recoberta e nos que não recebem a endoprótese recoberta.

5. Referências da Revisão de Literatura

1. Holmes DR, Camrud AR, Jorgenson MA, et al. Coronary restenosis: what have we learned from angiography? *J Am Coll Cardiol* 1991;17(6 suppl B); 14B-22B.
2. Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, et al. Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:616-23.
3. Souza JE, Sousa A. Aspectos históricos da Cardiologia Intervencionista. *Ver Bras Cardiol Invas* 1995;4:18-19.
4. Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis – percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979;301:61-8.
5. Dotter CT. Transluminally-placed coilspring endarterial tube grafts: Longterm patency in canine popliteal artery. *Invest Radiol* 1969;4:329-332.
6. Holmes DR, Hirshfeld J, Faxon D, et al. Coronary artery stents: ACC expert consensus document. *J Am Coll Cardiol* 1998;28:782-94.
7. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:701-6.
8. Lincoff AM, Topol EJ. In: Braunwald E (ed.). *Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 5th ed. Philadelphia: Saunders Co. 1997. p. 1366-91.
9. Roubin GS, Cannon AD, Agrawal SK, et al. Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1992;85:916-27.
10. Ellis SG, Savage M, Fischman D, et al. Restenosis after placement of Palmaz-Schatz stent in native coronary arteries: Initial results of a multicenter experience. *Circulation* 1992;86:1836-44.
11. Palmaz JC, Sibbit RR, Reuter SR, et al. Expandable intraluminal graft: A preliminary

- study. *Radiology* 1985;156:73-77.
12. Roubin GS, Douglas JS Jr, Lembo NJ, et al. Intracoronary stenting for acute closure following percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1988;78(suppl I):407 (abstract).
 13. Savage MP, Fischmann DL, Schatz RA, et al. Long-term angiographic and clinical outcome after implantation of a balloon expandible stent in the native coronary circulation. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1207-12.
 14. George BS, Voorhees WE III, Roubin GS et al. Multicenter investigation of coronary stenting to treat acute or threatened closure after percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinical and angiographic outcomes. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:135-143.
 15. Rodriguez AE, Santaera O, Larribau M, et al. Coronary stenting decreases restenosis in lesions with early loss (24 hours after) in minimal luminal diameter after successful PTCA. *Circulation* 1995.
 16. Palmaz JC, Garcia OJ, Copp DT et al. Balloon expandable intra-arterial stents: Effect of anticoagulation on thrombus formation (abstract). *Circulation* 1987;76(suppl IV):IV-45.
 17. Schatz RA, Tio FO, Palmaz JC. Balloon expandable intravascular stents in diseased human cadaver coronary arteries (abstract). *Circulation* 1987;76(suppl IV):IV-26.
 18. Ellis SG, Verlee P, Muller DW. Comparison of outcome after coil vs. Slotted tube stainless steel coronary stent implantation to prevent restenosis: lessons from a single group experience (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:292A.
 19. Lincoff AM, Topol EJ, Chapekis AT, et al. Intracoronary stenting compared with conventional therapy for abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: A matched case-control study. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:866-75.
 20. Serruys PW, Di Mario, C. Who is thrombogenic: the stent or the doctor? *Circulation* 1995;91:1891-93.
 21. Colombo A, Hall P, Nakamura S et al. Intracoronary stenting without anticoagulation

- accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;91:1676-88.
22. Mark KH, Belli G, Ellis SG, et al. Subacute stent thrombosis: evolving issues and current concepts. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:494-503.
 23. Goldberg SL, Colombo A, Nakamura S, et al. The benefit of intracoronary ultrasound in the deployment of Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:996-1003.
 24. Saltiel E, Ward A. Ticlopidine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in platelet dependent disease states. *Drugs* 1987;34:222-262.
 25. Barragan P, Sainsous J, Silvesti M, et al. Ticlopidine and subcutaneous heparin as an alternative regimen following coronary stenting. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994;32:133-138.
 26. Hall P, Nakamura S, Maiello L et al. A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after succesful intravascular ultrasound-guided stent implantation. *Circulation* 1996;93:215-222.
 27. De Jaegere P, Mudra H, Figulla H, et al for the MUSIC study Investigators. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment. Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Study (MUSIC Study). *Eur Heart J* 1998;19:1214-23.
 28. Leon MB, Cutlip D, Fitz Patrick M, et al. Acute results and one year outcomes of the Stent Anticoagulation Regimen Study (STARS) Registry. *Circulation* 1997;96:3315.
 29. Sigwart U, Urban P, Golf S, et al. Emergency stenting for acute occlusion after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 1988;78:1121-1127.
 30. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, et al. Angiographic follow-up after placement of the coronary Wallstent in native vessels and bypass grafts. *A J Cardiol* 1992;69:475-481.
 31. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, et al. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary artery stent. *N Engl J Med* 1991;324:13-17.
 32. Sigwart U. The self-expanding stent. In Topol E (ed): *Textbook of Interventional*

Cardiology, ed 1. Philadelphia, WB Saunders Company, 1990, pp 605-622.

33. Carrozza JP, Kuntz RE, Levine KJ et al. Angiographic and clinical outcome of intracoronary stenting: immediate and long term results from a large single center experience. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:328-37.
34. Brito FS Jr, Ariê S, Caixeta AM, et al. Abordagem terapêutica da reestenose após implante de stent coronário. *Rev Bras Cardiol Invas* 1996;4:26-33.
35. Kruntz RE, Bain DS. Defining coronary restenosis. Newer clinical and angiographic paradigms. *Circulation* 1993;88:1310-23.
36. Kastrati A, Schömig A, Dietz R, et al. Time course of restenosis during the first year after emergency coronary stenting. *Circulation* 1993;87:1498-505.
37. Nobuyoshi M, Kimura T, Ohishi H et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: pathologic observations in 20 patients. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:440-1.
38. Califf RM, Fortin DF, Frid DJ, et al. Restenosis after coronary angioplasty: an overview. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:(6 suppl B)2B-13B.
39. Rodriguez A, Santaera O, Larribeau M, et al. Early decrease in minimal luminal diameter after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty predicts late restenosis. *Am J Cardiol* 1993;71:1391-5.
40. Post MJ, Borst C, Kuntz R. The relative importance of arterial remodeling compared with intimal hyperplasia in lumen renarrowing after balloon angioplasty. *Circulation* 1994;89:2816-21.
41. Kakuta T, Currier JW, Haudenschild CC, et al. Differences in compensatory vessel enlargement, not neointimal formation, account for restenosis following angioplasty in the hypercholesterolemic rabbit model. *Circulation* 1994;89:2809-15.
42. Lafont A, Guzman L, Whitlow P, et al. Restenosis after experimental angioplasty: intimal, medial and adventitial changes associated with constrictive remodeling. *Circ Res* 1995;76:996-1002.

43. Di Mario C, Gil R, Camenzind E, et al. Quantitative assessment with intracoronary ultrasound of the mechanisms of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty and directional coronary atherectomy. *Am J Cardiol* 1995;75:772-7.
44. Mintz GS, Popma GS, Pichard AD, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:35-43.
45. Van Beusekom HMM, Whelan DM, Krabbendam SC. An illustrated guide through the vascular response to stents. *The Toraxcentre Journal* 1996;8:12-7.
46. Hofma SH, Whelan DM, Van Beusekom HMM, et al. Increasing arterial wall injury after long-term implantation of two types of stent in a porcine coronary model. *Eur Heart J* 1998;19:601-9.
47. Carter AJ, Laird JR, Farb A, et al. Morphologic characteristics of lesion formation and time course of smooth muscle proliferation in a porcine proliferative restenosis model. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1398-405.
48. Hoffman T, Mintz GS, Dussailant GR. Patterns and mechanisms of in stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:1247-54.
49. Kimura T, Nosaka H, Yokoi H, et al. Serial angiographic follow-up after Palmaz Schatz stent implantation: comparison with conventional balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1995;75:398-400.
50. Haude M, Erbel R, Issa H, et al. Quantitative analysis of elastic recoil after balloon angioplasty and after intracoronary implantation of balloon-expandable Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:26-34.
51. Baurischmidt P, Schaldach M. The electrochemical aspects of the thrombogenicity of a material. *J Bioeng* 1977;1:261-278.
52. Bolz A, Schaldach M. Haemocompatibility optimization of implant by hybrid structuring. *Med Biol Eng Comput* 1993;31:123-130.
53. Rosenberg B. Electrical conductivity of proteins. Semiconduction in crystalline bovine haemoglobin. *J Chem Phys* 1962;36:816-23.

54. Weintraub WS, Kosinski AS, Brown, et al. Can restenosis after coronary angioplasty be predicted from clinical variables? *J Am Coll Cardiol* 1993;21:6-14.
55. Kastrati A, Schomig A, Elezi S, et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1428-36.
56. Van Belle E, Bauters C, Hubert E, et al. Restenosis rate in diabetic patients. A comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation* 1997;96:1454-60.
57. Mehran R, Abizaid AS, Hoffman RH, et al. Clinical and angiographic predictors of target lesion revascularization after stent placement in native coronary lesions (abstract). *Circulation* 1997;96:I-472.
58. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:584-9.
59. Elezi S, Kastrati A, Pache J, et al. Diabetes Mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1866-73.
60. Kornowsky R, Mintz GS, Kent KK. Increased restenosis in diabetes Mellitus after coronary interventions due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997;95:1366-9.
61. Malosky S, Hirshfeld J, Herrmann H. Comparison of results of intracoronary stenting in patients with unstable vs. stable angina. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994;31:95-101.
62. Williams DO, Gruentzig AR, Kent K, et al. Efficacy of repeated percutaneous transluminal coronary angioplasty for restenosis. *Am. J Cardiol* 1984;53:32C-35C.
63. Bauters C, Hubert E, Prat A, et al. Predictors of restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1291-8.
64. Moussa I, Moses J, Di Mario C, et al. Stenting after Optimal Lesions Debulking (SOLD) registry: angiographic and clinical outcome. *Circulation* 1998;98:1604-9.
65. Strauss BH, Natarajan MK, Batcjelor WB, et al. Early and late quantitative

- angiographic results of vein graft lesions treated by excimer laser with adjunctive balloon angioplasty. *Circulation* 1995;92:348-56.
66. Waksman R, Weintraub WS, Ghazzal Z, et al. Short and long term outcome of narrowed saphenous vein bypass graft: a comparison of Palmaz-Schatz stent, directional atherectomy and balloon angioplasty. *Am Heart J* 1997;134:274-81.
 67. Depre C, Havaux X, Wijns W. Pathology of restenosis in saphenous bypass grafts after long-term stent implantation. *Am J Clin Pathol* 1998;110:378-84.
 68. Kobayashi Y, Gregorio JD, Kobayashi N, et al. Stented segment length as an independent predictor of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:651-9.
 69. Hoffmann R, Mintz GS, Mehran et al. Tissue proliferation within and surrounding Palmaz-Schatz stents is dependent on the aggressiveness of implantation technique. *Am J Cardiol* 1999;83:1170-4.
 70. Fischman DL, Leon MB, Braim DS et al. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331:496-501.
 71. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F et al. A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.
 72. Serruys PW, Hout BV et al. Randomized comparison of implantation of heparin-coated stent with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (BENESTENT II) *Lancet* 1998;352:673-681.
 73. Kasaoka S, Tobis J. Angiographic and ultrasound descriptors of in-stent restenosis. In: Colombo A, Tobis J. *Techniques in Coronary Artery Stenting*. 1st ed. London: Martin Dunitz; 2000. p. 83-95.
 74. Colombo A, Tobis J. Lesions in Small Vessels. In: Colombo A, Tobis J. *Techniques in Coronary Artery Stenting*. 1st ed. London: Martin Dunitz; 2000. p. 161-70.
 75. Lincoff MA, Furst JG, Ellis SG, et al. 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;29:808-10.
76. Farb A, Heller PF, Carter AJ, et al. Paclitaxel polymer-coated stents reduce neointima (abstract). *Circulation* 1997;96:I-608.
77. Unverdomben M. Tenax versus Nir Stent Study (TENISS). In: Mehran R, D'Agate D, Abizaid A, et al(ed). *The Manual of Interventional Trials* 2000. New York: Cardiovascular Research Foundation. 2000.
78. Koolen J, Hanekamp C, van de Kerkhof T, et al. In: Serruys P, Kutryk MJB (ed.). *Handbook of Coronary Stents*. 2nd ed. London: Martin Dunitz; 1998. P.121-130.
79. Bolz A, Amon M, Özbek C, et al. Coating of cardiovascular stents with a semiconductor to improve their hemocompatibility. *Tex Heart Inst J* 1996;23:162-66.
80. Amin M, Bolz A, Heublein B, et al. Coating of cardiovascular stents with amorphous silicium carbide to reduce thrombogenicity. *Proceedings of the 16th Annual Conf. of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 1994:838.
81. Baim DEA. NIRVANA: NIR Vascular Advanced North American Trial. *Circulation* 1999.
82. Richter K, Almagor Y, Leon M. In: Serruys P, Kutryk MJB (ed.). *Handbook of Coronary Stents*. 2nd ed. London: Martin Dunitz; 1998. P.131-146.

6. Artigo

em

Inglês

CLINICAL RANDOMIZED TRIAL COMPARING INTRACORONARY PROSTHESIS IMPLANTS WITH AND WITHOUT AMORPHOUS SILICON CARBIDE COATING

Norberto Toazza Duda, MD¹; Rogério Tadeu Tumelero, MD, FSCAI²; Alexandre Pereira Tognon MD²; Jorge Pinto Ribiero, MD, PhD³.

1 - Associate professor III of Clinical Medicine of the Medicine Faculty of the Passo Fundo University (UPF/RS), Chief of the Hemodynamic and Interventional Cardiology Laboratory of the Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brazil.

2 - Physician, Hemodynamic and Interventional Cardiology Laboratory of the Hospital São Vicente de Paulo.

3 - Director of Post-Graduate Studies in Cardiology, Medical Faculty of the Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS)

Trial conducted at the Hospital Universitário São Vicente de Paulo – Teaching Hospital from the Medicine Faculty from UPF.

Correspondence to:

Norberto Toazza Duda

Faculdade de Medicina – Universidade de Passo Fundo

Rua Teixeira Soares, 817

99010-080 - Passo Fundo - RS

ntduda@annex.com.br

Abstract

Basis and objectives – The need to reestablish physiological coronary flow demanded the development of several re-vascularization techniques and percutaneous implant of coronary endoprosthesis (stent) is among them. The steel prostheses are standard due to their smaller corrosion index and better biocompatibility, but the stenosis rates range from 20% to 40% in association with other anatomical and functional variables from each patient (P). The biocompatibility of materials is crucial to reduce the inflammatory reaction and consequent angiographic restenosis (AR). Also, there would be a reduction in major adverse coronary events (MACE) in 6 months. The coating of prostheses with amorphous silicon carbide (a-Si-C:H) that posses semi-conductive properties and has a higher biocompatibility can better determine immediate and at six months clinical and angiographic outcomes.

Methods – Single center randomized clinical trial for intracoronary endoprosthesis implantation with and without a-SiC:H coating in 189 patients with stable or unstable angina who could be treated by catheter or re-vascularization surgery. Patients of Group 1 (n=96) received the prosthesis coated with a-SiC:H and those of group 2 (n=93) the non-coated one, through a standard femoral procedure. Groups were stratified into arteries of diameter ≤ 3 mm or > 3 mm. Primary outcome was the angiographic restenosis rate (AR) at six months, measured by automatic quantitative digital angiography (QCA), and secondary outcomes were the major adverse coronary events (MACE) at six months.

Results – Every procedure was successful and there was no acute (AT) or sub-acute thrombosis (SAT) nor death cases. The global stenosis rate was 11.8% for Group 1 (G1) and 31.8% for Group 2 (G2) (RR 0.37 0.18-0.78 p=0.005 IC 95%). At the arteries of diameter <3 mm, the restenosis rate was of 8.3% in G1 and of 51.7% in G2 (RR 0.16 0.05–0.50 p<0.001 CI 95%). For arteries ≥ 3 mm G1 had 15.6% and G2 of 16.2% (RR 0.96 0.33–2.86 p=NS CI 95%). The groups did not differ in MACE (CI 95% p=NS).

Conclusion – The amorphous silicon carbide coated stents showed a lower restenosis rate when compared with uncoated stents specially when implanted in arteries with a reference diameter smaller than 3 mm. The rate of major adverse coronary events was reduced in the group showing vessels with diameters smaller than 3 mm treated with stents implants coated with silicon carbide.

Keywords – Ischemic cardiopathy; angioplasty; stent; restenosis.

Introduction

Coronary arterial disease is still one of the major health problems in the whole world. Since the emergence of percutaneous transluminal coronary angioplasty in 1978 and the introduction of the stent use at the beginning of the 90s, there has been huge progress in the obstructive coronary arterial disease (CAD) treatment. Percutaneous coronary interventions (PCI) surpass saphena bypass implants as the treatment choice for many patients with CAD. Nevertheless, the PCIs are limited by restenosis, which incidence varies amply, from less than 5% to more than 50% in some clinical and anatomic groups¹.

Meanwhile restenosis rates were reduced substantially in the last 10 years due to the use of stents and pharmacology altogether. The development of coated stents made possible even a higher achievement of stenosis reduction and, also a broadening of the indications for PCIs. Both the thrombogenicity and the biocompatibility of the stents are determined by the physical and electrochemical surface properties of the implant². By coating a stent with amorphous hydrogenated silicon carbide (a-SiC:H), a semiconducting ceramide, fibrinogen oxidation is inhibited by a low density of unoccupied states in the energy range of transfer level and a very smooth surface³. Furthermore, silicon-carbide-coated stents have reduced leukocyte binding properties⁴, indicating an improved biocompatibility, which might cause a decreased inflammatory response of the vessel wall.

The Benestent II⁵ study compared stents coated with heparin and balloon angioplasty, and showed better results for the group receiving the endoprosthesis. *In vitro* studies and case series have been controversial respect to the beneficial effects of amorphous hydrogenate silicon carbide (a-SiC:H) as an endoprosthesis coating⁶⁻⁹.

Objective

The aim of the study was to assess the efficacy of the a-SiC:H coated stents in relation to angiographic restenosis (AR) and major adverse coronary events (MACE) at six months.

Methods

Patients selection

The population under study (figure 1) showed coronary pathologies with stable angina (SA) or unstable angina (UA)¹⁰, with stenosis able to be corrected by catheter, able to be corrected by surgery as demonstrated by coronary angiography and without contraindications of heparin, acetyl salicylic acid and ticlopidine use. Patients with multivessel CAD, restenosis, ejection fraction less than .30 or cardiogenic stroke, as well as those with myocardial acute infarction were excluded. Arteries with diameters smaller than 2 mm, segmented stenosis longer than 25 mm and those of C¹¹ type, the existence of secondary branches with diameter or irrigated area extensions equivalents to the principal branch and originated in a stenosis were also excluded. Diabetic and previously revascularized patients were also excluded.

Insert here figure 1

The Bioethics Hospital committee approved the study and patient's written informed consent was obtained.

Study population

The sample size was calculated using the data obtained from the BENESTNENT II⁵ study that showed a restenosis reduction from 30% to 16% when comparing Palmaz-ShatzTM stents

coated with heparin or not coated. The Tenax stent was considered to determine an additional reduction in restenosis rate of approximately 20% related to Nir^{TM12} stent. In this view, a sample size necessary to assess differences between groups related to double stenosis was considered of 206 patients. A provisional study was planned for the moment when the number of reevaluations at 6 months would be of approximately half the sample. Figure 2 shows the outline and the total number of assignments for every location of the cohort.

Insert here figure 2

Procedure

Every intervention was performed by two surgeon cardiologists from the Hemodynamic and Cardiology Laboratory from the University São Vicente de Paulo Hospital. Angiographic measurements performed during diagnosis and associated to clinical criteria determined eligibility. The informed consent was obtained and randomization performed.

Every patient received AAS 200mg and Ticlopidin 500mg a day at least for three days.

The used femoral puncture technique was the standard procedure¹³. Heparin 10 000 UI at the beginning of procedure and then 100UI/kg/hour for the rest of the procedure were administered. Intracoronary isosorbital mononitrate 10 mg was administered previously to angiographic measurements before and after stent implantation and at the angiographic six months control.

Pre-dilatation was always performed and after stent implantation a post-dilatation balloon was used with a ratio artery diameter/balloon diameter of 1/1.1 and shorter than the stent to avoid the trauma of the transition between stent and normal endothelium. Protocol was performed emphasizing the treated artery, the lesion localization (figure 3) and the type of lesion secondary to ACC/AHA¹¹.

Every patient was dismissed at third day of hospitalization with the recommendation to use AAS 100mg daily indefinitely and Ticlopidin 500mg/day during three weeks. An additional medication could be added to control systemic arterial pressure, arrhythmias, dyslipidemias and also converting enzyme inhibitors when clinical evidence was I-A¹⁴.

The equipment employed was PHILIPS INTEGRIS 3000. Images were filed in a compact disc.

At the time of restudy, the same incidences and image intensifier settings were used, performing the angiography at the artery projection where stenosis was the most severe, starting at the projection used when the stent was implanted¹⁵.

Quantitative Angiographic Analysis

Every measurement performed during intervention and follow-up was done at the Hemodynamic Laboratory from the Hospital de Clínicas da Universidade do Rio Grande do Sul by two cardiologists.

Images were selected using the projection where the major severity of stenosis was demonstrated and when the ECG monitoring pointed on the "R" wave.

In addition to the usual angiographic measurement, the Immediate Luminal Gain (ILG) shows the capacity for expansion and maintenance of dilatation achieved by the endoprosthesis. The Late Luminal Loss (LLL) represents the intimal proliferation triggered by endoprosthesis and the Late Loss Index (LLI) would measure the luminal loss in relation to the gain obtained. These values would be variables adding benefits to endoprosthesis performance.

The binary AR was defined as a reference diameter loss of 50% or more at six months

follow-up¹⁶⁻¹⁹.

Outcomes and Statistical analysis

The stent implantation was considered successful when the residual lesion was smaller than 30% of DLMAPOS, the reference diameter post-surgery was higher than the diameter before surgery, there were no acute (AT) or sub-acute thrombosis (SAT) nor death, and IAM or lesion revascularization needs at 30 days. The IAM was determined through the elevation of the creatine phosphokinases MB fraction (CKMB) up to three times from reference values²⁰, assessed in every patient referring precordial pain after procedure that is, with coronary occlusion suspicion.

Angiographic restenoses, mean LLL and LLI were considered primary outcomes, confirmed on the angiographic study at 6 month, and compared between the two stent groups, with the expectation of a significant difference; that is a smaller intimal proliferation related to the factor under study. In case of a precocious coronary angiography with AR finding, the outcome would be computed. In case of AR absence, the patient would be reevaluated after 6 months.

MACE at 6 months was considered a secondary outcome.

For statistical purposes, a sample power of 80% and an alpha error of 5% were defined. As database and statistical analysis, an EPINFO 6.04 software set for epidemiological studies and a statistical software SPSS for Windows version 10.0 were used. Data on diameters, areas and lengths of stenosis were treated as continuous variables. The T independent test was used for comparisons between groups and the Paired T Test for the analysis before and after the procedure and for controls at six months. For proportions and categorization the Chi-square was used. Data were stratified for diameters smaller, equal or greater than 3 mm. The multivariate

analysis was used to detect possible independent factors that could influence results.

Results

Between November 1998 and October 2001, 189 patients were randomized, (P) 96 for the Tenax group and 93 for the Nir group, and angiographic restudies were performed in 68 and 66 respectively. Demographic characteristics are shown in table 1.

Insert here table 1

In measurements prior to the procedure there were significant differences with respect to lesion length and vessel diameter references, which were higher for the Nir group than for the Tenax group. There were no differences in other variables (table 2).

Insert here table 2

Stenoses at the mean third of the descendent artery were predominant (48 -35,8%). Every implant was successful and angiographic results achieved prerecognized parameters with a luminal mean gain of $2.2 \text{ mm} \pm 0.6$. There were no immediate deaths. There was a dissection of the left coronary (0.8%) (corrected by the implantation of another stent), two in the anterior descendent artery (1.5%) (one corrected with another stent implantation and the other clinically maintained) and one at the diagonal branch (0.8%) also corrected without surgery. There were no other complications such as bleeding needing transfusions or surgical interventions for myocardial revascularization.

Every patient was clinically followed up to 6 months according to the protocol by the assistant doctors who were allowed to order a functional and coronary angiographic test before six months. The angiographic restudy was performed with a mean interval of 7.8 ± 4.3 months in 68 P (70.8%) of Tenax group and of 6.6 ± 4.1 months in 66 P (70.9%) of Nir group ($p=NS$). Figure 3 shows the accumulated stenosis percentages of both groups at the six months follow-up.

Insert here figure 3.

The mean stenosis percentage at 6 months follow-up was 25.87% in the Tenax group and 33.39% in the Nir group ($p=0.05$). When arteries smaller than 3 mm of diameter were considered, the mean stenosis was of 24.91% and 42.79% for the Tenax group and Nir group respectively ($p<0.01$). In arteries with a reference diameter higher or equal to 3 mm there was no significant difference in relation to stenosis percentage in 6 months (figure 4).

Insert here figure 4.

The AR occurred in 8 (11.8%) in the Tenax group and in 21 (31.8%) in Nir group (RR 0.37 0.18-0.78 $p=0.005$ CI 95%). For arteries smaller than 3 mm this happened in 18 (27.7%), or in 3 (8.3%) from the Tenax group and 15 (51.7%) from the Nir group (RR 0.16 0.05–0.50 $p<0.001$ CI 95%). For arteries with diameters higher or equal to 3 mm AR took place in 11 (15.9%), 5 (15.6%) and 6 (16.2%) in groups 1 and 2 respectively (RR 0.96 0.33–2.86 $p=NS$ CI 95%) (Figure 5).

Insert here figure 5.

The mean LLL was 0.31 mm lower in the Tenax group ($p=0.01$). For diameters smaller or equal than 3 mm, the mean LLL was 0.50 mm lower in the Tenax group ($p=0.003$). For diameters equal or higher than 3 mm there was no significant difference in LLL. The LLI that measures the non-preservation of initial luminal gain (ILG) was a mean of 0.13 higher for Nir group ($p=0.03$). In arteries with diameters smaller than 3 mm it was a mean of 0.27 higher for Nir group ($p=0.004$) (table 4).

Insert here table 4.

From the total of all followed-up patients, 27 (20.1%) had angina, 12 (17.06%) in the Tenax group and 15 (22.7%) in the Nir group ($p=NS$ CI 95%). Three (2.2%) had IAM, 2 (2.9%) in the Tenax group and 1 (1.5%) in the Nir group ($p=NS$). Fifteen (11.2%) needed a new intervention, 9 (13.2%) in the Tenax group and 6 (9.1%) in the Nir ($p=NS$). 103 (76.9%) did not have MACE, 54 (79.4%) in the Tenax group and 49 (74.2%) in the Nir group ($p=NS$) (figure 5). For diameters smaller than 3 mm, 42 (64.6%) did not have MACE, 27 (75.0%) at G1 and 15 (51.7%) at G2 ($p=0.06$) (figure 6).

Discussion

Transluminal vascular intervention was established as the choice treatment for most of the arterial obstructions, coronaries or peripheral. Technological progress associated with the development of the abilities of professionals in this field have made possible the achievement of high indices of success with low rates of complications. There will always be some degree of restenosis and complications that will be independent of the type of prosthesis and the coating that it possesses.

When the procedure was generalized for the population, or the so-called “real world”, we

found that the outcomes were dependent on the clinical state of patients, the anatomy and morphology of lesions and the operator. Moreover, differences between prostheses are associated with differing results, and it is necessary to compare them. Comparison between the several forms of revascularization and, in this case, stent implantation, has solidified its position as a method of choice for most patients with coronary diseases²¹⁻²³.

This clinical trial proved that the adequate location of prostheses on the arterial walls and the combination of AAS and Ticlopidin are important factors to avoid AT and SAT^{24,25}. Then, without using intracoronary ultrasound, the criterion of getting a DLMAPOS higher than DLMAPRE must be achieved. It is to point out the obsessive use of balloons shorter than the prosthesis for post-dilatation achieves a complete apposition of stent to the arterial wall. For this, the calculation of the ratio balloon/artery would not need to be done if a higher reference DLMAPOS is obtained²⁶.

The global angiographic restenosis rate was significantly favorable in the Tenax group but at the expense of a great difference for the arteries smaller than 3 mm. This difference may not only be due to a-SiC:H, but also due to a thinner stent, and for arteries greater than or equal to 3 mm there exists a favorable tendency for the Nir group. This fact could be due to a higher luminal gain due to a higher radial force. As there is always some intimal proliferation, a luminal loss for smaller arteries has greater effects than that for arteries with higher diameters, justifying a better performance of Tenax stent. The difference of only 2.689 mm in lesion length between the groups, although statistically significant, has a small effect, and probably does not significantly affect restenosis. In previous studies there was a higher restenosis when the length was greater than 5 mm. Moreover, there was a mathematical correction made to the analysis to compensate for that difference, using the advantage of a higher luminal gain achieved with the Nir stent.

The MACE rate as a secondary outcome is similar to that from literature ^{5,21,22} and there were no significant differences between the groups. This is due, first to the fact that the number of patients that completed the protocol was not high enough to show differences between groups in clinical outcomes. In the second place, the concomitant use of medication probably masked the manifestation of clinical conditions simultaneous with the eventual coronary restenosis. The difference between the number of patients reporting angina at follow-up and the number of reinterventions on the target lesion is due to the fact that the reintervention was done under the supervision of the assistant doctor, with some patients receiving reintervention in view of the angiographic results and others receiving clinical treatment.

Study limitations

The main study bias was the comparison of two endoprosthesis with different design and metal quantities. These differences include some other changes such as: type of angioplasty balloon on which the prosthesis was mounted; higher or lower flexibility; higher or lower radial force and atherosclerotic plaque coverage. These factors may modify in some way the relevant outcomes.

Conclusion

The study suggests that the Tenax stent coated with amorphous silicon carbide was associated with better angiographic outcomes for arteries with reference diameters less than 3 mm, in part due to its finer structure and lower metal quantity.

For diameters greater than or equal to 3 mm there was no significant difference related to restenosis between the studied stents, suggesting that a higher sample would be needed to

examine for differences. Major adverse coronary events were not significantly different between the groups again possible due to sample size.

Figure 1: Theoretical model

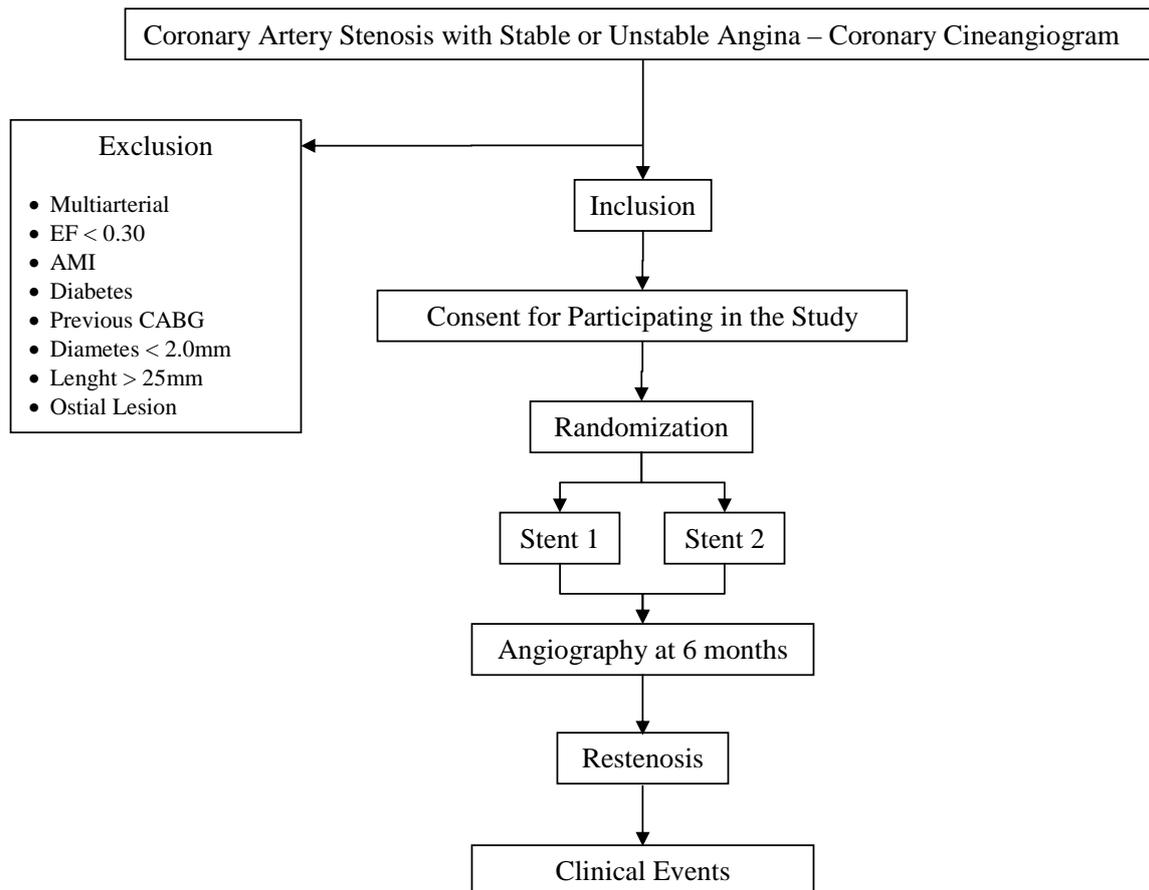


Figure 2: Outline

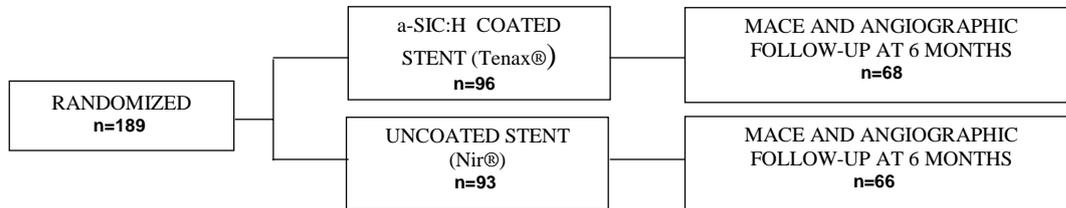


Figure 3: Accumulated stenosis percent at 6 months follow-up.

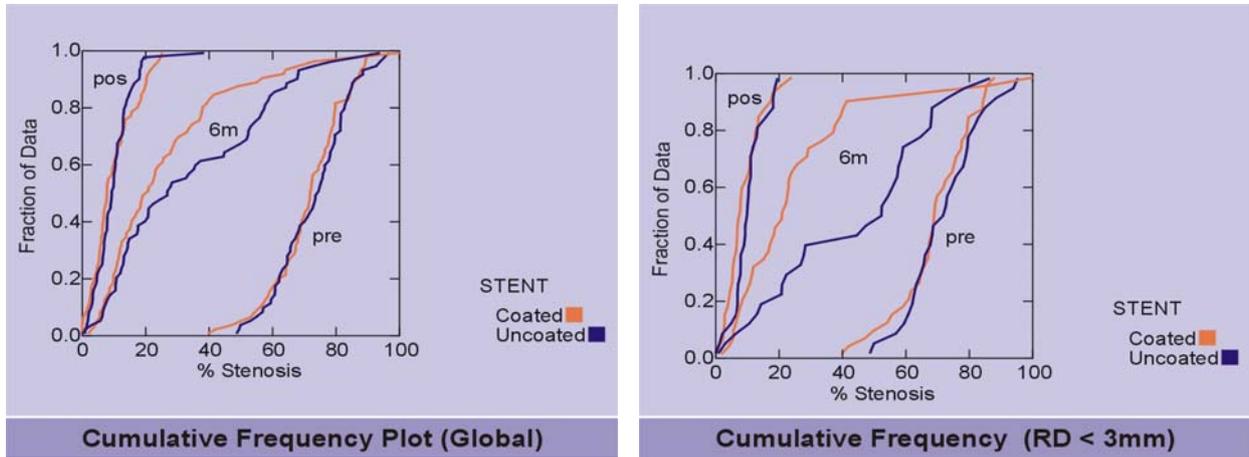


Figure 4: Mean stenosis percent adjusted at the 6 months follow-up.

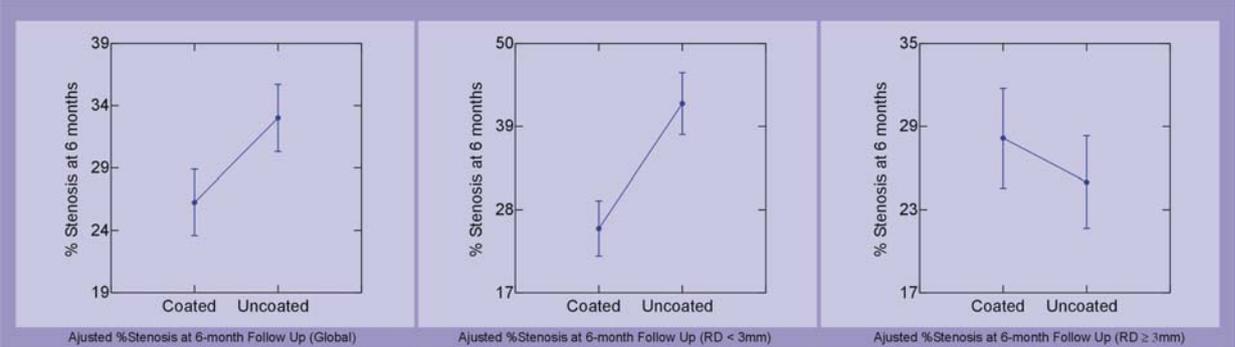


Figure 5: Angiographic restenosis rate at 6 months follow-up.

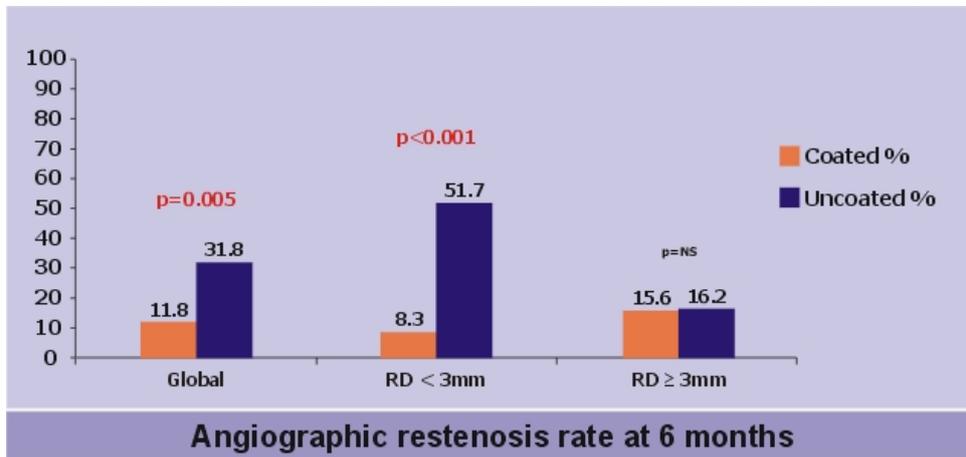


Figure 6: Rate of major adverse coronary events at 6 months follow-up.

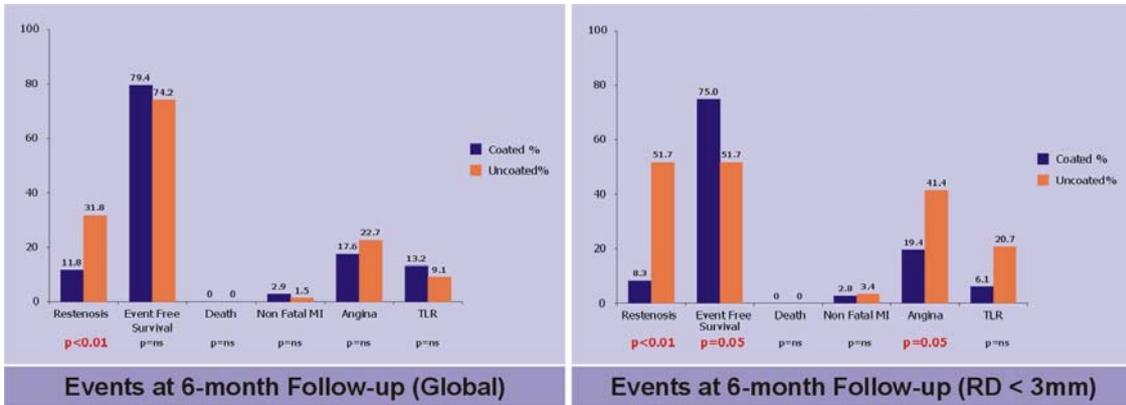


Table 1: Sample demographic data.

	Global	Tenax	Ni	p
Number	189	96	93	
Restudies	134 (70.9%)	68 (70.8%)	66 (70.9%)	
Masculine sex	98 (73.1%)	50 (73.5%)	48 (72.7%)	NS
Mean age		56.9 ± 9.8	55.9 ± 11.8	NS
Unstable angina	84 (62.7%)	43 (63.2%)	41 (62.1%)	NS
Treated artery				NS
DA	85 (63.4%)	44 (64.7%)	41 (62.1%)	
CX	13 (9.7%)	7 (10.3%)	6 (9.1%)	
CD	34 (25.4%)	16 (23.5%)	18 (27.3%)	
DG	2 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	
Lesion class				NS
A	18 (13.4%)	10 (17.7%)	8 (12.1%)	
B1	91 (67.9%)	47 (69.1%)	44 (66.7%)	
B2	25 (18.7%)	11 (16.2%)	14 (21.2%)	
Local				NS
1	23 (17.2%)	9 (13.2%)	14 (21.2%)	
2	8 (6.0%)	5 (7.4%)	3 (4.5%)	
3	2 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	
5	6 (4.5%)	4 (5.9%)	2 (3.0%)	
6	33 (24.6%)	14 (20.6%)	19 (28.8%)	
7	48 (35.8%)	28 (41.2%)	20 (30.0%)	
9	1 (0.7%)	—	1 (1.5%)	
11	5 (3.7%)	3 (4.4%)	2 (3.0%)	
12	3 (2.2%)	3 (4.4%)	—	
13	5 (3.7%)	1 (1.5%)	4 (6.1%)	
Pharmacology				
AAS	134 (100%)	68 (100%)	66 (100%)	NS
Ticlopidin	134 (100%)	68 (100%)	66 (100%)	NS
Heparin	9 (6.7%)	4 (5.9%)	5 (7.6%)	NS
Risk factors				
Tobacco abuse	42 (31.3%)	19 (27.9%)	23 (34.8%)	NS
Dyslipidemia	60 (44.8%)	33 (48.5%)	27 (40.9%)	NS
Hypertension	34 (25.4%)	14 (20.6%)	20 (30.3%)	NS

* percentages calculated in base of the number of patients restudied.

Table 2: Angiographic results stratified by reference diameter.

	Angiographic Results Ranked by Reference Diameter								
	Global			<3mm			≥ 3mm		
	Coated	Uncoated	p	Coated	Uncoated	p	Coated	Uncoated	p
Preprocedural									
RD(mm)	2,88	3,06	0,04	2,52	2,53	ns	3,27	3,48	0,01
MLD(mm)	0,82	0,82	ns	0,80	0,71	ns	0,85	0,90	ns
% Stenosis	71,24	72,81	ns	68,59	71,53	ns	74,23	73,82	ns
Length (mm)	9,59	12,09	<0,01	8,82	11,86	<0,01	10,46	12,28	ns
Postprocedural									
RD(mm)	3,24	3,45	0,03	2,96	2,95	ns	3,55	3,84	0,01
MLD(mm)	2,91	3,11	0,04	2,69	2,66	ns	3,17	3,47	0,02
% Stenosis	9,69	9,74	ns	8,66	9,94	ns	10,84	9,59	ns
Length (mm)	3,09	3,09	ns	2,51	2,94	ns	3,75	3,20	ns
Follow-up									
RD(mm)	2,75	2,82	ns	2,64	2,50	ns	2,88	3,07	ns
MLD(mm)	2,06	1,94	ns	2,01	1,48	<0,01	2,11	2,31	ns
%Stenosis	25,87	33,39	0,05	24,91	42,79	<0,01	26,96	26,03	ns
Length (mm)	5,65	7,44	0,04	5,25	9,14	<0,01	6,11	6,11	ns
ILG	2,09	2,29	0,05	1,89	1,95	ns	2,32	2,57	0,08
LLL	0,86	1,17	0,01	0,69	1,19	<0,01	1,06	1,16	ns
LLR	0,41	0,54	0,03	0,37	0,64	<0,01	0,47	0,47	ns
% Stenosis at 6 months (Adjusted)	26,24	33,01		25,51	42,04		28,15	24,99	

RD: Reference diameter; MLD: Minimal luminal diameter; ILG: Immediate luminal gain; LLL: Late luminal loss; LLR: Late loss rate.

Bibliography

1. Hodgson JMcB, King III SB, Feldman T, et al. SCAI Statement on Drug-Eluting Stents: Practice and Health Care Delivery Implications. *Cathet Cardiovasc Interventions* 2003;58:397-9
2. Liu MW, Voorhees WD III, Agrawal S, et al. Stratification of the risk of thrombosis after intracoronary stenting for the threatened or acute closure complicating coronary balloon angioplasty: a Cook registry study. *Am Heart J* 1995;130:8-13.
3. Schaldach M et al. Artificial Heart Valves: improved blood compatibility by PaCVD silicon-carbide coating. *Biotronik Rev* 1989;9:1-8.
4. Hanekamp CEE, Bonnier HJRM, Michels RH, et al. Initial results and long-term clinical follow-up of an amorphous hydrogenated silicon-carbide-coated stent in daily practice. *Int J Cardiovasc Intervent* 1998;1(2):81-85.
5. Serruys PW, Hout BV et al. Randomized comparison of implantation of heparin-coated stent with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (BENESTENT II) *Lancet* 1998;352:673-681.
6. Baurischmidt P, Schaldach M. The electrochemical aspects of the thrombogenicity of a material. *J Bioeng* 1977;1:261-278.
7. Bolz A, Shaldach M. Haemocompatibility Optimisation of Implant by Hybrid Structuring. *Med Biol Eng Comput* 1993; 31:123-130.
8. Rosenberg B. Electrical conductivity of proteins. Semiconduction in crystalline bovine haemoglobin. *J Chem Phys* 1962;36:816-23.
9. Unverdomben M. Tenax versus Nir Stent Study (TENISS). In: Mehran R, D'Agate D, Abizaid A, et al(ed). *The Manual of Interventional Trials* 2000. New York: Cardiovascular Research Foundation. 2000.
10. Puleo PR, Meyer D, Wather C, et al. Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase MB

- to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 199;331:561.
11. ACC/AHA Task Force report: Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:529-45.
 12. Colombo A, Tobis J. A comparison of current stents. Colombo A, Tobis J. *Techniques in Coronary Artery Stenting*. 1st ed. London: Martin Dunitz; 2000. p. 39-69.
 13. Angelini, P. Balloon catheter coronary angioplasty. 1st ed. New York: Futura Publishing Co.; 1987. P.51-124.
 14. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol* 1997;30:260-315.
 15. Bristow JD, et al. Report of the Ad Hoc Committee on the indications for coronary arteriography. *Circulation* 1977;55(6):969.
 16. Brito Jr FS, Ariê S, Caixetta AM et al. Abordagem terapêutica da reestenose após implante de stent coronário. *Ver Bras Cardiol Invas* 1996;4:26-33.
 17. Kruntz RE, Bain DS. Defining coronary restenosis. Newer clinical and angiographic paradigms. *Circulation* 1993;88:1310-23.
 18. Kastrati A, Schömig A, Dietz R, et al. Time course of restenosis during the first year after emergency coronary stenting. *Circulation* 1993;87:1498-505.
 19. Nobuyoshi M, Kimura T, Ohishi H et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: pathologic observations in 20 patients. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:440-1.
 20. Gersh BJ, Braunwald E, Rutherford JD. In: *Heart Disease : a textbook of cardiovascular disease*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1997. p. 1289-1365.
 21. Fischman DL, Leon MB, Braim DS et al. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331:496-501.

22. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F et al. A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.
23. Rodriguez A, Bernardi V, Navia J, et al. Argentine randomized study: coronary angioplasty in patients with multiple-vessel disease (ERACI II): 30-day and one-year follow-up results. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:51-8.
24. Serruys PW, Di Mario C. Who was thrombogenic: the stent or the doctor? *Circulation* 1995;91:1891-93.
25. Colombo A, Hall P, Nakamura S et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;91:1676-88.
26. Hoffmann R, Mintz GS, Mehran et al. Tissue proliferation within and surrounding Palmaz-Schatz stents is dependent on the aggressiveness of implantation technique. *Am J Cardiol* 1999;83:1170-4.

6. Artigo
em
Português

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO ENTRE IMPLANTES DE PRÓTESES INTRACORONÁRIAS COM E SEM REVESTIMENTO DE CARBETO DE SILÍCIO AMORFO.

Duda, Norberto Toazza, Med¹; Tumelero, Rogério Tadeu, Méd, FSCAI²; Tognon, Alexandre Pereira, Méd²; Ribeiro, Jorge Pinto, Méd, PhD³.

¹Médico, professor adjunto III de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo (UPF/RS), chefe do Laboratório de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Hospital Universitário São Vicente de Paulo; ²Médico, hemodinamicista do Laboratório de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Hospital São Vicente de Paulo; ³Acadêmico da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo; ⁴Médico, PhD, Diretor da Pós-Graduação em Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Trabalho realizado no Hospital Universitário São Vicente de Paulo – Hospital Escola da Faculdade de Medicina da UPF.

Endereço para correspondência:

Norberto Toazza Duda

Faculdade de Medicina – Universidade de Passo Fundo

Rua Teixeira Soares, 817

99010-080 - Passo Fundo - RS

ntduda@annex.com.br

Resumo

Justificativa e Objetivos – A necessidade do restabelecimento do fluxo coronário fisiológico exigiu o desenvolvimento de diversas técnicas de revascularização, dentre elas, o implante percutâneo de endoprótese coronária. As próteses de aço são o padrão devido ao menor índice de corrosão e melhor biocompatibilidade, mas as taxas de reestenose variam de 20% a 40% em associação com outras variáveis anatômicas e funcionais de cada paciente (P). A biocompatibilidade dos materiais é fundamental para a diminuição da reação inflamatória e a consequente reestenose angiográfica (RA). Além disso, haveria redução dos eventos coronários adversos maiores (MACE) em 6 meses. O revestimento da prótese com carbeto de silício amorfo (a-SiC:H), que tem propriedades semicondutoras e tem maior biocompatibilidade, pode determinar melhores resultados clínicos e angiográficos imediatos e aos seis meses.

Método – Ensaio clínico randomizado unicêntrico para implante de endopróteses intracoronárias com e sem revestimento de a-SiC:H em 189 pacientes com angina estável ou instável e que poderiam ser tratados por cateter ou cirurgia de revascularização. Os pacientes do Grupo 1 (n=96) receberam a prótese recoberta com a-SiC:H, e, os do grupo 2, (n=93) a não recoberta, através de procedimento padrão via femoral. Estratificou-se os grupos em artérias ≤ 3 mm de diâmetro e > 3 mm de diâmetro. O desfecho primário foi a taxa de reestenose angiográfica (RA) em 6 meses, medida através da angiografia digital quantitativa automática (QCA) e, os desfechos secundários, os eventos coronários adversos maiores (MACE) aos 6 meses.

Resultados – Todos os procedimentos tiveram sucesso e não houve trombose aguda (TA) ou sub-aguda (TSA) nem morte. A taxa de reestenose global foi, para o Grupo 1 (G1), 11,8% e, para o Grupo 2 (G2), 31,8% (RR 0,37 0,18-0,78 $p=0,005$ IC 95%). Nas artérias < 3 mm, o G1 teve taxa de reestenose de 8,3% e o G2 de 51,7% (RR 0,16 0,05–0,50 $p<0,001$ IC 95%). Nas artérias ≥ 3 mm o G1 teve 15,6% e o G2 16,2% (RR 0,96 0,33–2,86 $p=NS$ IC 95%). Os grupos não diferiram quanto aos MACE (IC 95% $p=NS$).

Conclusão – Os stents recobertos com carbeto de silício amorfo apresentam menor taxa de reestenose quando comparados com stents não recobertos especialmente quando implantados em artérias com diâmetro de referência menor do que 3mm. A taxa de eventos coronários adversos maiores foi reduzida no grupo com vasos menores que 3mm de diâmetro tratados com implante de stents recobertos com carbeto de silício.

Unitermos – Cardiopatia isquêmica; angioplastia; stent, reestenose.

Introdução

A doença arterial coronária permanece como um dos principais problemas de saúde em todo o mundo. Desde o advento da angioplastia coronária transluminal percutânea em 1978 e a introdução do uso dos stents no início dos anos 90, houve grande progresso no tratamento da doença arterial coronária obstrutiva (DAC). As intervenções coronárias percutâneas (ICPs) sobrepujaram o implante de pontes de safena como tratamento de escolha para muitos pacientes com DAC. As ICPs, no entanto, são limitadas pela reestenose, cuja incidência varia amplamente, desde menos de 5% até mais de 50% em certos subgrupos clínicos e anatômicos¹.

Enquanto as taxas de reestenose foram reduzidas substancialmente nos últimos 10 anos devido ao uso dos stents e de farmacologia adjunta, o desenvolvimento dos stents recobertos possibilitam um avanço ainda maior na redução da reestenose e, por conseguinte, na ampliação do espectro das indicações das ICPs. A trombogeneidade e a biocompatibilidade dos stents são determinadas pelas propriedades físicas e eletroquímicas da superfície da prótese². Revestindo-se o stent com carbeto de silício amorfo hidrogenado (a-SiC:H), uma cerâmica semicondutora, a oxidação do fibrinogênio é inibida pela baixa densidade de estados ocupados na gama energética do nível de transferência e pela sua superfície extremamente lisa³. Ainda, stents revestidos de carbeto de silício reduzem as propriedades de ligação dos leucócitos⁴, indicando uma melhor biocompatibilidade, podendo determinar uma redução da resposta inflamatória na parede arterial.

O estudo Benestent II⁵ comparou stents recobertos com heparina e angioplastia com balão, demonstrando defechos melhores para o grupo que recebeu a endoprótese. Estudos in vitro e séries de casos têm sido controversos quanto ao efeito benéfico do carbeto de silício amorfo hidrogenado (a-SiC:H) como cobertura para a endoprótese⁶⁻⁹.

Objetivo

O objetivo do estudo é testar a eficácia do revestimento de a-SiC:H nos stents quanto à redução da reestenose angiográfica (RA) e dos eventos coronários adversos maiores (MACE) em 6 meses.

Método

Seleção dos Pacientes

A população estudada (figura 1) foi de coronariopatas com angina estável (AE) ou angina instável (AI)¹⁰, com demonstração pela cinecoronariografia de estenoses passíveis de correção por cateter, que tinham viabilidade de correção cirúrgica e sem contra-indicação ao uso heparina, de ácido acetil-salicílico e ticlopidina. Foram excluídos os pacientes com DAC multiarterial, os com reestenose, os com fração de ejeção menor do que .30 ou choque cardiogênico bem como os com infarto agudo do miocárdio. As artérias com diâmetro menor do que 2mm, as estenoses segmentares mais longas do que 25mm e as do tipo C¹¹, a existência de ramos tributários com diâmetro ou extensão da área irrigada equivalente ao ramo principal e que se originavam na estenose também foram excluídas. Também não foram incluídos os diabéticos e os revascularizados previamente.

Inserir aqui a Figura 1

O estudo foi aprovado pela comissão de bioética do hospital e o consentimento informado por escrito foi obtido de todos os pacientes.

População em Estudo

O tamanho da amostra foi calculado utilizando-se os dados obtidos a partir do estudo BENESTENT II⁵ que demonstrou redução da reestenose de 30% para 16%, comparando stents Palmaz-ShatzTM recobertos ou não com heparina. Considerou-se que o stent Tenax poderia determinar uma redução adicional da taxa de reestenose, de aproximadamente 20%, em relação ao stent NirTM¹². Com esses dados, estipulou-se que a amostra necessária para demonstrar a diferença entre os grupos quanto à reestenose binária seria de 206 pacientes. Planejou-se realizar uma análise interina quando o número de reestudos aos 6 meses atingisse aproximadamente metade da amostra. A figura 2 demonstra o delineamento e os totais alocados para cada posição na coorte.

Inserir aqui a figura 2

Procedimento

Todos as intervenções foram realizadas por dois cardiologistas intervencionistas do Laboratório de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Hospital Universitário São Vicente de Paulo.

As medidas angiográficas realizadas no procedimento diagnóstico associadas aos critérios clínicos, determinaram a elegibilidade. O termo de consentimento foi obtido e a randomização realizada.

Todos os pacientes utilizaram AAS 200mg e Ticlopidina 500mg ao dia por, pelo menos, três dias.

A técnica de punção femoral foi a padronizada para a execução do procedimento¹³. Foi administrada Heparina 10 000 UI no início da intervenção e mais 100 UI/Kg/hora de duração do procedimento. O Mononitrato de Isossorbitol 10mg intracoronário foi administrado antes da realização das medidas angiográficas pré e pós-implante do stent e quando do controle

angiográfico aos 6 meses.

Em todos os casos realizou-se pré-dilatação, e, após implantado o stent, utilizou-se balão para pós-dilatação com relação diâmetro da artéria/diâmetro do balão de 1/1.1 e mais curto do que o stent, com a intenção de evitar-se o trauma na transição entre o stent e o endotélico normal. Foi preenchido o protocolo, enfatizando a artéria tratada, a localização da lesão (figura 3) e o tipo da lesão segundo a ACC/AHA¹¹.

Todos os pacientes receberam alta no terceiro dia da internação com a recomendação de uso de AAS 100mg/dia indefinidamente e Ticlopidina 500mg/dia durante três semanas. Uma medicação adicional pôde ser prescrita para controlar a hipertensão arterial sistêmica, arritmias, dislipidemia e inibidores da enzima conversora quando a evidência clínica era I-A¹⁴.

O equipamento utilizado foi PHILIPS INTEGRIS 3000 e as imagens foram arquivadas em compact disc.

Nos reestudos, foram utilizados as mesmas incidências, alturas do intensificador de imagem, realizando-se a angiografia na projeção onde artéria tivesse estenose mais severa, iniciando-se pela projeção utilizada quando o stent havia sido implantado¹⁵.

Análise Angiográfica Quantitativa

Todas as medidas realizadas no procedimento, assim como as do seguimento, foram realizadas no Laboratório de Hemodinâmica do Hospital de Clínicas da Universidade do Rio Grande do Sul por dois Cardiologistas Intervencionistas.

As imagens foram selecionadas utilizando-se a projeção onde a maior severidade da estenose era demonstrada e quando a monitorização do ECG apontava sobre a onda "R".

Além das medidas angiográficas usuais, o ganho luminal imediato (GLI) demonstraria a

capacidade de expansão e de manutenção da dilatação alcançada pela endoprótese. A Perda Luminal Tardia representaria a proliferação intimal desencadeada pela endoprótese, e o Índice de Perda Tardia mediria a perda luminal com relação ao ganho obtido. Estas medidas adicionariam variáveis de desempenho da endoprótese.

A RA binária foi definida como a perda de 50% ou mais do diâmetro de referência no seguimento de seis meses¹⁶⁻¹⁹.

Desfechos e Análise Estatística

O implante do stent foi considerado com sucesso quando a lesão residual foi menor do que 30% do DLMAPÓS, o diâmetro de referência pós-intervenção maior do que o diâmetro de referência pré-intervenção, sem trombose aguda (TA) ou trombose subaguda (TSA) nem ocorrência de morte, IAM ou necessidade de revascularização da lesão alvo em 30 dias. O IAM seria determinado através da elevação da creatinofosfoquinase fração MB (CKMB) para um valor três vezes acima do referencial²⁰, medido em todos os pacientes que referissem dor precordial após o procedimento, ou seja, com suspeita de oclusão coronária.

Considerou-se como desfechos primários a RA, a perda luminal tardia (PLT) média e o índice de perda tardia (IPT), aferidas no reestudo angiográfico aos 6 meses, e comparadas entre os dois grupos de stents, esperando-se diferença significativa para demonstração do desfecho de interesse, ou seja, a menor proliferação intimal relacionada ao fator em estudo. Caso a cinecoronariografia fosse realizada precocemente e houvesse RA, o desfecho de interesse seria computado. No caso de ausência de RA, o paciente seria reestudado aos 6 meses.

Como desfechos secundários foram considerados os MACE em 6 meses.

Definiu-se, para fins estatísticos, um poder amostral de 80% e erro alfa de 5% bicaudal. Como base de dados e análise estatística, utilizou-se o conjunto EPINFO 6.04 de programas para

estudo epidemiológico e o software estatístico SPSS for Windows versão 10.0. Os dados de diâmetros, áreas e comprimentos das estenoses foram tratados como variáveis contínuas, Teste t independente para as comparações entre os grupos e Teste t pareado para as análises pré e pós procedimento e para os controles de 6 meses. Para as proporções e categorizações foi utilizado o Qui-quadrado. Estes dados foram estratificados para os diâmetros menores e iguais ou maiores do que 3mm. Foi utilizada a análise multivariada para detectar possíveis fatores independentes que pudessem influenciar os desfechos de interesse.

Resultados

Entre novembro de 1998 e outubro de 2001 foram randomizados 189 pacientes, (P) 96 para o grupo Tenax e 93 para o grupo Nir, sendo reestudados angiograficamente 68 e 66, respectivamente. As características demográficas estão apresentadas na tabela 1.

Inserir aqui a tabela 1

Nas medidas pré-procedimento houve diferença significativa em relação ao comprimento das lesões e ao diâmetro de referência dos vasos, maiores para o grupo Nir do que para o grupo Tenax. Nas demais variáveis não houve diferenças (tabela 2).

Inserir aqui a Tabela 2

As estenoses no terço médio da artéria descendente anterior foram predominantes (48 - 35,8%). Todos os implantes tiveram sucesso e os resultados angiográficos obtidos atingiram os parâmetros preconizados com um ganho luminal médio de $2,2\text{mm}\pm 0,6$. Não houve óbitos imediatos. Houve uma dissecação na coronária esquerda (0,8%) (corrigida com implante de outro stent), duas na artéria descendente anterior (1,5%) (uma corrigida com implante de outro stent e outra mantida clinicamente) e uma no ramo diagonal (0,8%), também sem correção intervencionista. Não houve outras complicações como sangramentos que necessitassem

transfusão sanguínea ou intervenção para revascularização miocárdica cirúrgica.

Todos os pacientes tiveram seguimento clínico até os 6 meses, de acordo com o protocolo, pelo seu médico assistente, o qual tinha liberdade para indicar um teste funcional e mesmo cinecoronariografia antes dos 6 meses. O reestudo angiográfico foi realizado com intervalo médio de $7,8 \pm 4,3$ meses em 68P (70,8%) do grupo Tenax e em $6,6 \pm 4,1$ meses em 66 P (70,9%) do grupo Nir ($p=NS$). A figura 3 mostra os percentuais de estenose acumulados, nos dois grupos, no seguimento de 6 meses.

Inserir aqui a figura 3.

O percentual de estenose médio no seguimento de seis meses foi de 25,87% no grupo Tenax e de 33,39% no grupo Nir ($p=0,05$). Quando consideradas as artérias menores que 3mm os percentuais de estenose médios encontrados foram de 24,91% e 42,79% para o grupo Tenax e para o grupo Nir, respectivamente ($p<0,01$). Em artérias com diâmetro de referência maior ou igual a 3mm não houve diferença significativa quanto ao percentual de estenose em 6 meses (figura 4).

Inserir aqui a figura 4.

A RA ocorreu em 8 (11,8%) no grupo Tenax e em 21 (31,8%) no grupo Nir (RR 0,37 0,18-0,78 $p=0,005$ IC 95%). Para as artérias menores que 3mm, ocorreu em 18 (27,7%), sendo 3 (8,3%) do grupo Tenax e 15 (51,7%) do grupo Nir (RR 0,16 0,05-0,50 $p<0,001$ IC 95%). Para as artérias com diâmetros maiores ou iguais a 3mm a RA ocorreu em 11 (15,9%), sendo 5 (15,6%) e 6 (16,2%) nos grupos 1 e 2 respectivamente (RR 0,96 0,33-2,86 $p=NS$ IC 95%) (figura 5).

Inserir aqui a figura 5.

A PLT foi, em média, 0,31mm menor no grupo Tenax ($p=0,01$). Para diâmetros menores ou iguais a 3mm a PLT média foi 0,50mm menor no grupo Tenax ($p=0,003$). Para o diâmetro igual ou maior do que 3mm não houve diferenças significativas quanto à PLT. O IPT, que mede a não preservação do GLI, foi, em média, 0,13 maior para o grupo Nir ($p=0,03$). Em artérias com diâmetro menor que 3mm foi, em média 0,27 maior para o grupo Nir ($p=0,004$) (tabela 4).

Inserir aqui a tabela 4.

Do total dos pacientes seguidos, 27 (20,1%) tiveram angina, 12 (17,06%) no grupo Tenax e 15 (22,7%) no grupo Nir ($p=NS$ IC 95%), 3 (2,2%) tiveram IAM, 2 (2,9%) no grupo Tenax e 1 (1,5%) no grupo Nir ($p=NS$), 15 (11,2%) necessitaram nova intervenção, 9 (13,2%) no grupo Tenax e 6 (9,1%) no grupo Nir ($p=NS$), sendo que 103 (76,9%) não tiveram MACE, 54 (79,4%) no grupo Tenax e 49 (74,2%) no grupo Nir ($p=NS$) (figura 5). Para diâmetros menores que 3mm, 42 (64,6%) não tiveram MACE, 27 (75,0%) no G1 e 15 (51,7%) no G2 ($p=0,06$) (figura 6).

Inserir aqui figura 6.

Discussão

A intervenção vascular transluminal estabeleceu-se como tratamento de escolha para a maioria das obstruções arteriais, sejam coronárias ou periféricas. A evolução tecnológica, associada ao desenvolvimento das habilidades dos profissionais envolvidos na especialidade, propiciou o alcance dos altos índices de sucesso e baixas taxas de complicações. O fato de não serem retiradas as placas ateroscleróticas intraluminais, e apesar de toda a padronização na execução dos procedimentos há e sempre haverá graus de reestenose e complicações que são e serão independentes do tipo de prótese e do eventual revestimento que ela possa ter. Quando

o procedimento for generalizado para a população, chamado de resultados no “mundo real” teremos resultados dependentes do estado clínico do paciente, da anatomia/morfologia das lesões e dos resultados operador dependentes. Mesmo assim, as diferenças entre as próteses trazem e trarão resultados melhores havendo necessidade de comparações entre elas. Ainda, a comparação entre as várias formas de revascularização e, neste caso, o implante de stents tem solidificado sua posição como método de escolha para a maioria dos pacientes coronariopatas²¹⁻²³.

Neste ensaio clínico comprovou-se que a adequada aposição da prótese na parede arterial e o uso da combinação de AAS e Ticlopidina, são fatores fundamentais para que não ocorressem a TA e TSA^{24,25}. Ainda que, sem utilizar-se o ultra-som intracoronário, o critério de se conseguir um DLMAPÓS maior do que o DLMAPRÉ deve ser atingido. Chama-se a atenção para o uso obsessivo de balões mais curtos do que a extensão da prótese para pós-dilatação objetivando uma completa aposição do stent na parede arterial. Portanto, o cálculo da relação balão/artéria não necessitaria ser feito se obtivermos o referido DLMAPÓS maior²⁶.

A taxa global de reestenose angiográfica foi significativamente favorável ao grupo Tenax, mas às custas de uma grande diferença para as artérias menores do que 3mm. Essa diferença pode não ser devida apenas ao a-SiC:H, mas também à menor espessura das hastes, já que para artérias iguais ou maiores do que 3mm existe uma tendência favorável ao grupo Nir. Este fato seria consequência de que o stent Nir tem ganho luminal maior devido à sua maior força radial. Como sempre haverá proliferação intimal, a perda luminal para artérias menores tem maior repercussão do que para as artérias de maior diâmetro, justificando-se, então, um maior desempenho do stent Tenax. A diferença de apenas 2.689mm no comprimento da lesão entre os grupos, apesar de estatisticamente significativa, tem uma pequena magnitude de efeito, provavelmente não interferindo significativamente na reestenose, uma vez que, em estudos previos, há maior reestenose quando o comprimento aumenta em 5mm. Além disto, na análise

houve correção matemática para compensar essa diferença, principalmente utilizando-se a vantagem do ganho luminal maior conseguido pelo stent Nir.

A taxa de MACE como desfecho secundário é semelhante ao da literatura^{5,21,22} e não houve diferenças significativas entre os grupos comparados. Isso se deve, em primeiro lugar, ao fato de que o número de pacientes que completaram o protocolo não foi grande o suficiente para expor diferenças entre grupos com desfechos clínicos. Em segundo lugar, o uso de medicação concomitante provavelmente mascarou a manifestação de quadros clínicos decorrentes da eventual reestenose coronária. A diferença entre o número de pacientes que relataram angina no seguimento e o número de reintervenções na lesão alvo se deve ao fato de que a indicação da reintervenção era realizada a critério do médico assistente, alguns indicando re-intervenção devido ao resultado angiográfico e outros preferindo mantê-los em tratamento clínico.

Limitações do Estudo

O principal viés do estudo é a comparação de duas endopróteses com desenhos e quantidade de metal diferentes. Estas diferenças acarretam outras mudanças funcionais como: tipo de balão no qual a prótese é montada; maior ou menor flexibilidade; maior ou menor força radial e cobertura da placa aterosclerótica. Isso modifica de alguma forma os desfechos de interesse.

Conclusão

O estudo sugere que o stent Tenax com revestimento de Carbetto de Silício Amorfo determina melhores desfechos angiográficos para artérias com diâmetro de referência menor do que 3mm, podendo isso dever-se em parte à sua estrutura mais fina e, conseqüentemente, uma menor quantidade de metal.

Para os diâmetros iguais ou maiores do que 3mm não houve diferença significativa quanto à reestenose entre as próteses estudadas, sugerindo-se uma amostra maior para que seja detectada a diferença

Os eventos coronários adversos maiores não foram significativamente diferentes entre os grupos devendo-se considerar também um maior número de pacientes para que elas possam ser evidenciadas.

Figura 1: Modelo teórico

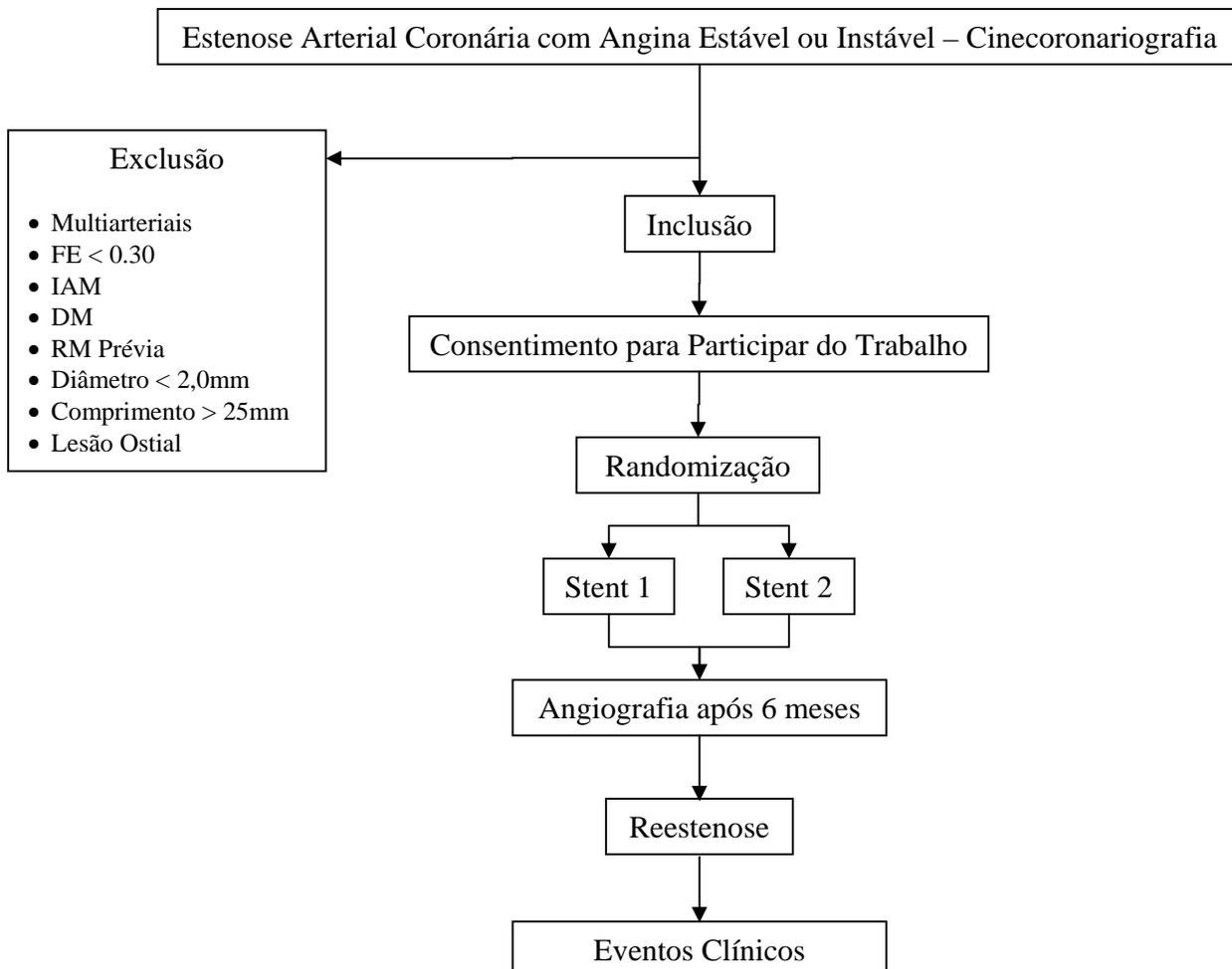


Figura 2: Delineamento

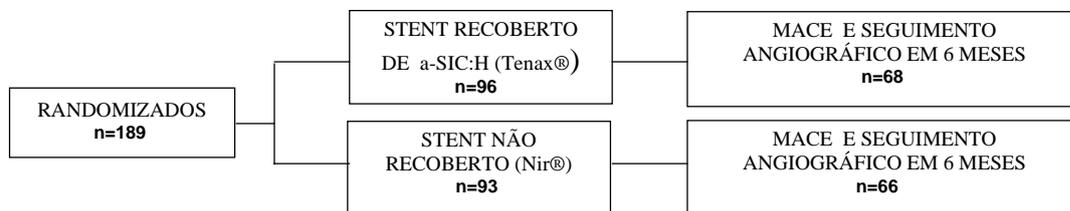


Figura 3: Percentuais de estenose acumulados no seguimento de 6 meses.

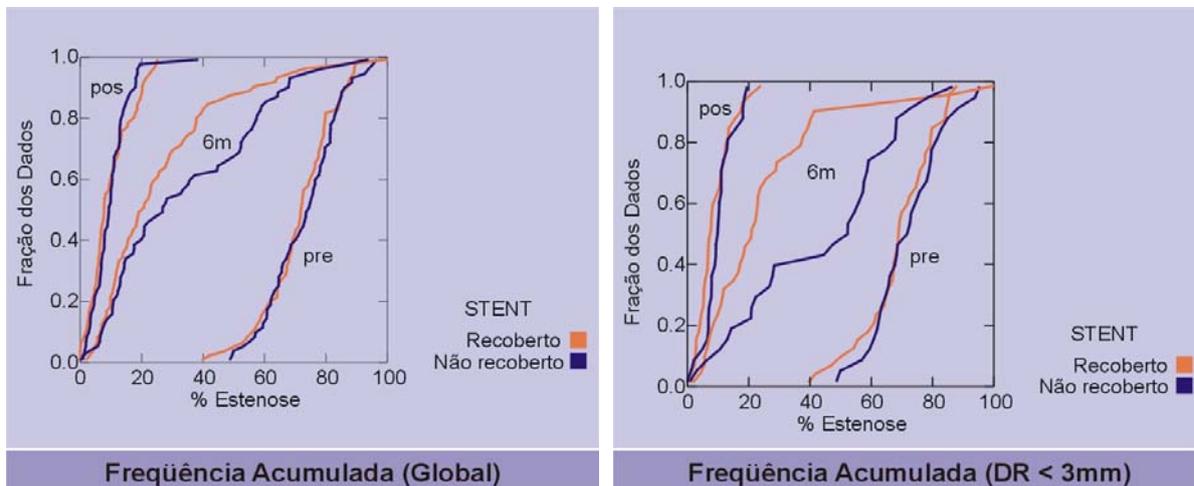


Figura 4: Percentuais de estenose médios ajustados no seguimento de 6 meses.

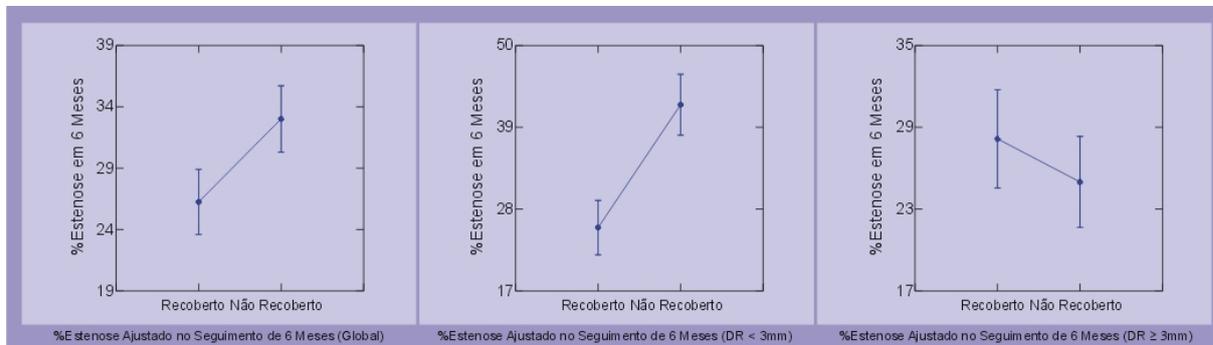


Figura 5: Taxas de reestenose angiográfica em 6 meses de seguimento.

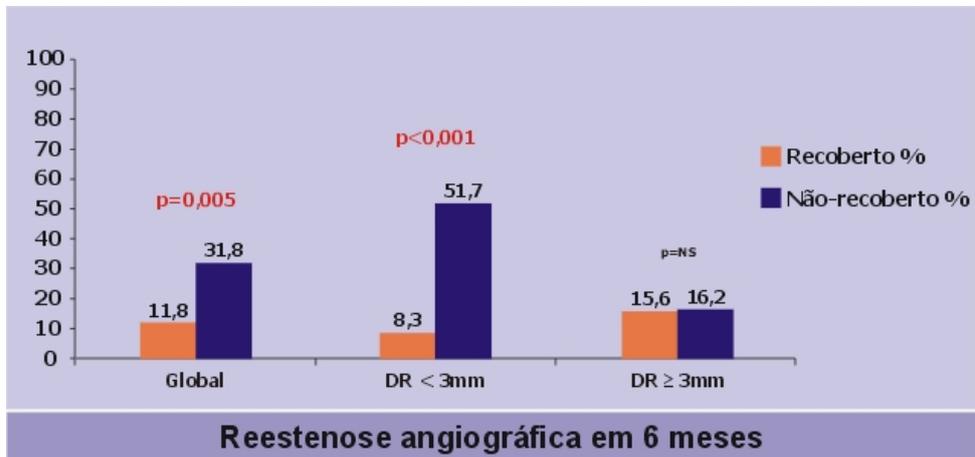


Figura 6: Taxas de eventos coronários maiores adversos em 6 meses de seguimento.

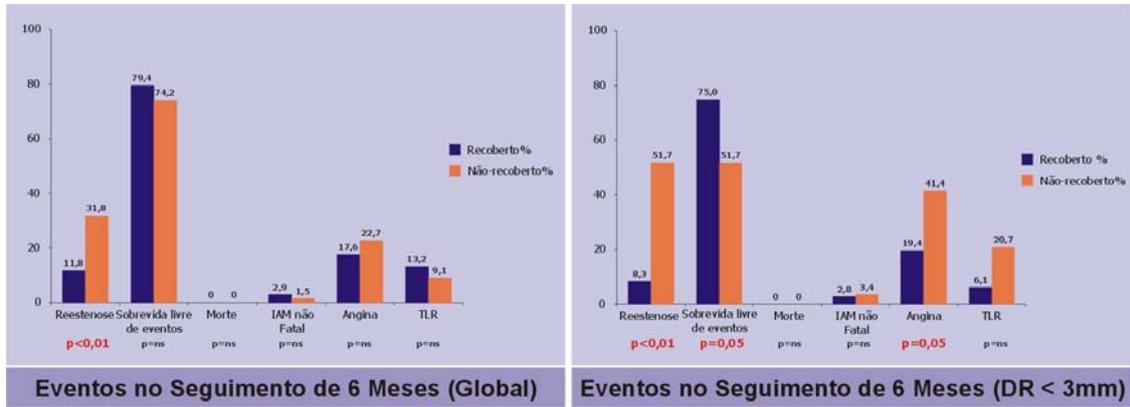


Tabela 1: Dados demográficos da amostra

	Global	Tenax	Nir	p
Número	189	96	93	
Reestudos	134 (70,9%)	68 (70,8%)	66 (70,9%)	
Sexo Masculino	98 (73,1%)	50 (73,5%)	48 (72,7%)	NS
Idade Média		56,9 ± 9,8	55,9 ± 11,8	NS
Angina Instável	84 (62,7%)	43 (63,2%)	41 (62,1%)	NS
Artéria Tratada				NS
DA	85 (63,4%)	44 (64,7%)	41 (62,1%)	
CX	13 (9,7%)	7 (10,3%)	6 (9,1%)	
CD	34 (25,4%)	16 (23,5%)	18 (27,3%)	
DG	2 (1,5%)	1 (1,5%)	1 (1,5%)	
Tipo da Lesão				NS
A	18 (13,4%)	10 (17,7%)	8 (12,1%)	
B1	91 (67,9%)	47 (69,1%)	44 (66,7%)	
B2	25 (18,7%)	11 (16,2%)	14 (21,2%)	
Local				NS
1	23 (17,2%)	9 (13,2%)	14 (21,2%)	
2	8 (6,0%)	5 (7,4%)	3 (4,5%)	
3	2 (1,5%)	1 (1,5%)	1 (1,5%)	
5	6 (4,5%)	4 (5,9%)	2 (3,0%)	
6	33 (24,6%)	14 (20,6%)	19 (28,8%)	
7	48 (35,8%)	28 (41,2%)	20 (30,3%)	
9	1 (0,7%)	—	1 (1,5%)	
11	5 (3,7%)	3 (4,4%)	2 (3,0%)	
12	3 (2,2%)	3 (4,4%)	—	
13	5 (3,7%)	1 (1,5%)	4 (6,1%)	
Farmacologia				
AAS	134 (100%)	68 (100%)	66 (100%)	NS
Ticlopidina	134 (100%)	68 (100%)	66 (100%)	NS
Heparina	9 (6,7%)	4 (5,9%)	5 (7,6%)	NS
Fatores de Risco				
Tabagismo	42 (31,3%)	19 (27,9%)	23 (34,8%)	NS
Dislipidemia	60 (44,8%)	33 (48,5%)	27 (40,9%)	NS
Hipertensão	34 (25,4%)	14 (20,6%)	20 (30,3%)	NS

* Percentuais calculados tendo como base o número de pacientes reestudados.

Tabela 2: Resultados angiográficos estratificados pelo diâmetro de referência

Resultados Angiográficos Estratificados por Diâmetro de Referência									
	Global n=134			<3mm n=65			≥ 3mm n=69		
	Revestido n=68	Não- Revestido n=66	p	Revestido n=36	Não- Revestido n=29	p	Revestido n=32	Não- Revestido n=37	p
Pré-Intervenção									
DR(mm)	2,88	3,06	0,04	2,52	2,53	ns	3,27	3,48	0,01
DLM(mm)	0,82	0,82	ns	0,80	0,71	ns	0,85	0,90	ns
% Estenose	71,24	72,81	ns	68,59	71,53	ns	74,23	73,82	ns
Comprimento (mm)	9,59	12,09	<0,01	8,82	11,86	<0,01	10,46	12,28	ns
Pós-Intervenção									
DR(mm)	3,24	3,45	0,03	2,96	2,95	ns	3,55	3,84	0,01
DLM(mm)	2,91	3,11	0,04	2,69	2,66	ns	3,17	3,47	0,02
% Estenose	9,69	9,74	ns	8,66	9,94	ns	10,84	9,59	ns
Comprimento (mm)	3,09	3,09	ns	2,51	2,94	ns	3,75	3,20	ns
Seguimento									
DR(mm)	2,75	2,82	ns	2,64	2,50	ns	2,88	3,07	ns
DLM(mm)	2,06	1,94	ns	2,01	1,48	<0,01	2,11	2,31	ns
% Estenose	25,87	33,39	0,05	24,91	42,79	<0,01	26,96	26,03	ns
Comprimento (mm)	5,65	7,44	0,04	5,25	9,14	<0,01	6,11	6,11	ns
GLI	2,09	2,29	0,05	1,89	1,95	ns	2,32	2,57	0,08
PLT	0,86	1,17	0,01	0,69	1,19	<0,01	1,06	1,16	ns
IPT	0,41	0,54	0,03	0,37	0,64	<0,01	0,47	0,47	ns
% Estenose em 6 meses (Ajustado)	26,24	33,01		25,51	42,04		28,15	24,99	

DR: Diâmetro de referência; DLM: Diâmetro luminal mínimo; GLI: Ganho luminal imediato; PLT:

Perda luminal tardia; IPT: Índice de perda tardia.

Bibliografia

1. Hodgson JMcB, King III SB, Feldman T, et al. SCAI Statement on Drug-Eluting Stents: Practice and Health Care Delivery Implications. *Cathet Cardiovasc Interventions* 2003;58:397-9
2. Liu MW, Voorhees WD III, Agrawal S, et al. Stratification of the risk of thrombosis after intracoronary stenting for the threatened or acute closure complicating coronary balloon angioplasty: a Cook registry study. *Am Heart J* 1995;130:8-13.
3. Schaldach M et al. Artificial Heart Valves: improved blood compatibility by PaCVD silicon-carbide coating. *Biotronik Rev* 1989;9:1-8.
4. Hanekamp CEE, Bonnier HJRM, Michels RH, et al. Initial results and long-term clinical follow-up of an amorphous hydrogenated silicon-carbide-coated stent in daily practice. *Int J Cardiovasc Intervent* 1998;1(2):81-85.
5. Serruys PW, Hout BV et al. Randomized comparison of implantation of heparin-coated stent with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (BENESTENT II) *Lancet* 1998;352:673-681.
6. Baurischmidt P, Schaldach M. The electrochemical aspects of the thrombogenicity of a material. *J Bioeng* 1977;1:261-278.
7. Bolz A, Shaldach M. Haemocompatibility Optimisation of Implant by Hybrid Structuring. *Med Biol Eng Comput* 1993; 31:123-130.
8. Rosenberg B. Electrical conductivity of proteins. Semiconduction in crystalline bovine haemoglobin. *J Chem Phys* 1962;36:816-23.
9. Unverdomben M. Tenax versus Nir Stent Study (TENISS). In: Mehran R, D'Agate D, Abizaid A, et al(ed). *The Manual of Interventional Trials* 2000. New York: Cardiovascular Research Foundation. 2000.
10. Puleo PR, Meyer D, Wather C, et al. Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase MB

- to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 199;331:561.
11. ACC/AHA Task Force report: Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:529-45.
 12. Colombo A, Tobis J. A comparison of current stents. Colombo A, Tobis J. *Techniques in Coronary Artery Stenting*. 1st ed. London: Martin Dunitz; 2000. p. 39-69.
 13. Angelini, P. Balloon catheter coronary angioplasty. 1st ed. New York: Futura Publishing Co.; 1987. P.51-124.
 14. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol* 1997;30:260-315.
 15. Bristow JD, et al. Report of the Ad Hoc Committee on the indications for coronary arteriography. *Circulation* 1977;55(6):969.
 16. Brito Jr FS, Ariê S, Caixetta AM et al. Abordagem terapêutica da reestenose após implante de stent coronário. *Ver Bras Cardiol Invas* 1996;4:26-33.
 17. Kruntz RE, Bain DS. Defining coronary restenosis. Newer clinical and angiographic paradigms. *Circulation* 1993;88:1310-23.
 18. Kastrati A, Schömig A, Dietz R, et al. Time course of restenosis during the first year after emergency coronary stenting. *Circulation* 1993;87:1498-505.
 19. Nobuyoshi M, Kimura T, Ohishi H et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: pathologic observations in 20 patients. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:440-1.
 20. Gersh BJ, Braunwald E, Rutherford JD. In: *Heart Disease : a textbook of cardiovascular disease*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1997. p. 1289-1365.
 21. Fischman DL, Leon MB, Braim DS et al. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331:496-501.

22. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F et al. A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.
23. Rodriguez A, Bernardi V, Navia J, et al. Argentine randomized study: coronary angioplasty in patients with multiple-vessel disease (ERACI II): 30-day and one-year follow-up results. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:51-8.
24. Serruys PW, Di Mario C. Who was thrombogenic: the stent or the doctor? *Circulation* 1995;91:1891-93.
25. Colombo A, Hall P, Nakamura S et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;91:1676-88.
26. Hoffmann R, Mintz GS, Mehran et al. Tissue proliferation within and surrounding Palmaz-Schatz stents is dependent on the aggressiveness of implantation technique. *Am J Cardiol* 1999;83:1170-4.

8. Anexos

**Faculdade de Medicina
Universidade de Passo Fundo
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-graduação em Medicina:
Clínica Médica
Mestrado Interinstitucional**

**Ensaio Clínico Randomizado
entre Implantes de
Próteses Intracoronárias
com e sem Revestimento de
Carbeto de Silício Amorfo**

Anexo I

Aspectos Éticos

e

Termo de Consentimento

Informado

**Norberto Toazza Duda, MED
Passo Fundo, 2000**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estudo de fase III, randomizado, aberto, com dois grupos paralelos: stent 1 recoberto com carbeto de silício, e stent 2 não recoberto com carbeto de silício.

Fundamentação e prótese em estudo

Seu médico constatou que o Sr.(a) tem uma obstrução numa artéria do seu coração. Esta artéria é responsável pelo abastecimento de sangue para o próprio coração, portanto muito importante para o seu funcionamento. Quando esta artéria entope, acontece o infarto do miocárdio.

A desobstrução da artéria através de um cateter (pequeno tubinho), é um dos principais tratamentos para esta doença. E a colocação de uma prótese (stent, tela, molinha), melhora ainda mais os resultados.

Há vários modelos de próteses, todos buscando melhores resultados ainda. Dois principais são confeccionados com aço inoxidável 316L sendo que um deles está revestido com carbeto de silício.

Os estudos em animais demonstraram que este revestimento diminui o número de complicações, portanto traria melhores resultados.

Objetivo e resumo do estudo

O objetivo deste estudo é determinar se há vantagens no uso de diferentes tipos de stents. Para isto estamos realizando implantes de dois modelos, através de sorteio aleatório, onde cada pessoa receberá um ou outro modelo. O stent 1 é o revestido com carbeto de silício e o stent 2 o não revestido.

Todo o procedimento é padronizado e igual aos procedimentos realizados rotineiramente neste hospital.

Seis meses após o implante do stent, o Sr.(a) será solicitado a realizar outra cinecoronariografia de controle para verificar se houveram mudanças no stent implantado. Caso houver dúvidas ou sintomas, poderão haver contatos ou consultas adicionais.

Este estudo recebeu aprovação ética e regulamentar de acordo com a legislação em vigor.

Possíveis riscos e desconfortos

De acordo com a experiência de mais de 10.000 pacientes tratados, há a possibilidade de o stent não poder ser implantado, haver oclusão aguda da artéria tratada (menos de 1%) e a necessidade de intervenção cirúrgica (ponte de safena). No local da introdução do cateter (virilha direita ou esquerda) podem acontecer pequenos sangramentos, eventuais hematomas e raramente oclusão arterial.

Náuseas, vômitos, batidas irregulares do coração, e pressão arterial baixa que acontecem no decurso de sua doença, podem ocorrer também durante a execução da

intervenção. Embora rara, reações alérgicas ao contraste usado para a realização do procedimento, podem acontecer e não serão diferentes das que acontecem durante a realização apenas do exame de cateterismo.

Se ocorrer qualquer destes efeitos indesejáveis o seu médico assegurará imediatamente o tratamento adequado.

Possíveis benefícios

As próteses intracoronárias (stents) são o tratamento de escolha para tratar problemas como o seu e é praticado rotineiramente em todos os hospitais que operam com alta tecnologia. Assim, sua participação no estudo poderá lhe trazer melhores resultados tanto imediatos como a médio prazo, ou seja, redução da trombose aguda e do retorno da obstrução no local tratado em 6 meses. Como o revestimento com carbeto de silício ainda está sendo estudado, poderá não haver nenhum benefício adicional, permanecendo então as vantagens do tratamento com a prótese sem revestimento.

Tratamentos alternativos

Se o Sr.(a) decidir pela não participação neste estudo, o seu problema será tratado de acordo com a indicação do seu médico, dentro das rotinas convencionais. Poderão ser usadas outras próteses, apenas angioplastia com balão, cirurgia de ponte de safena ou apenas tratamento com medicamentos. O seu médico lhe explicará os riscos e benefícios destes tratamentos.

Quaisquer novos achados relevantes que se tornarem disponíveis durante sua participação neste estudo, serão considerados para a sua assistência médica.

Confidencialidade

Os dados produzidos e coletados na sua participação serão tratados confidencialmente e identificados apenas por números de código.

Os resultados do estudo poderão ser publicados em revistas médicas ou científicas, mas sua identificação não será revelada.

Remuneração

O Sr.(a) não receberá nenhuma remuneração pela sua participação neste estudo. Os custos decorrentes da sua internação serão de sua responsabilidade ou de responsabilidade de seu convênio de saúde. Se ocorrerem lesões imprevistas como resultado de sua participação no estudo, será providenciada assistência médica adequada segundo determinação do seu médico. Todavia, nenhum reembolso financeiro ou outra compensação será concedida.

Participação

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária e o Sr(a) pode recusar-se a participar, ou cancelar sua participação em qualquer momento, sem perda da assistência médica a que tem direito. Sua participação neste estudo poderá ser suspensa pelo seu médico se a continuação da sua participação for considerada perigosa para a sua saúde.

Os promotores deste estudo poderão também limitar ou encerrar este estudo por razões de segurança ou por outros motivos.

Pessoas para contato

O Sr.(a) pode contatar os Drs. Norberto Toazza Duda pelo Tel: 054.9981 21 82 e Rogério Tadeu Tumelero 054.9973 34 33 se houver dúvidas em relação ao estudo.

Documentação de consentimento

O Sr.(a) receberá uma cópia deste documento de 3 páginas. Assinando voluntariamente este termo, concederás permissão para sua participação neste estudo clínico. Também reconhecerás que os procedimentos e requisitos deste estudo, e os possíveis riscos e desconfortos lhe foram explicados, e que suas perguntas lhe foram respondidas satisfatoriamente.

Nome do paciente em letra de forma

Assinatura do paciente

Data

Hora

Nome do responsável

**Faculdade de Medicina
Universidade de Passo Fundo
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-graduação em Medicina:
Clínica Médica
Mestrado Interinstitucional**

**Ensaio Clínico Randomizado
entre Implantes de
Próteses Intracoronárias
com e sem Revestimento de
Carbeto de Silício Amorfo**

Anexo II

**Processo
de
Randomização**

**Norberto Toazza Duda, MED
Passo Fundo, 2000**

PROCESSO DE RANDOMIZAÇÃO

A randomização será realizada por blocos. Serão criados blocos de 2, 3 e 4 pacientes com todas as combinações possíveis entre os números 1 e 2, dentro de cada um dos blocos. O número 1 corresponderá ao stent recoberto e o número 2 corresponderá ao stent não recoberto. Os números estarão ocultos com etiquetas adesivas individuais de modo que quando revelado o número, apenas este será visualizado. A enfermeira responsável pela randomização colocará cada bloco dentro de um envelope lacrado, e sorteará a sequência dos envelopes. Quando da randomização, a fita adesiva será removida e será escrito o Número do Exame e do SAME na folha onde estão escritos os números nos blocos, sendo o número correspondente cancelado. Será preenchida a folha do protocolo. Na próxima randomização, o número subsequente será revelado e cancelado. Quando o bloco terminar, o seguinte envelope será aberto e proceder-se-á da mesma maneira. O envelope já completado será arquivado junto às folhas do protocolo.

**Faculdade de Medicina
Universidade de Passo Fundo
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-graduação em Medicina:
Clínica Médica
Mestrado Interinstitucional**

**Ensaio Clínico Randomizado
entre Implantes de
Próteses Intracoronárias
com e sem Revestimento de
Carbeto de Silício Amorfo**

Anexo III

Próteses

em

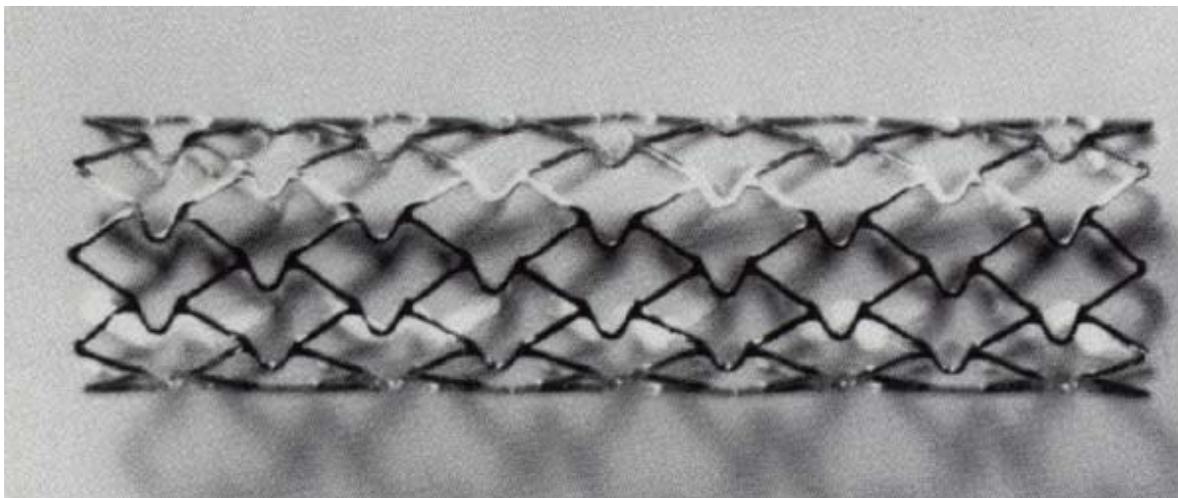
estudo

**Norberto Toazza Duda, MED
Passo Fundo, 2000**

Figura 1: Stent recoberto com carbeto de silício amorfo – Tenax™



Figura 2: Stent sem cobertura – NIR™



**Faculdade de Medicina
Universidade de Passo Fundo
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-graduação em Medicina:
Clínica Médica
Mestrado Interinstitucional**

**Ensaio Clínico Randomizado
entre Implantes de
Próteses Intracoronárias
com e sem Revestimento de
Carbeto de Silício Amorfo**

Anexo IV

Instrumento de Coleta de Dados

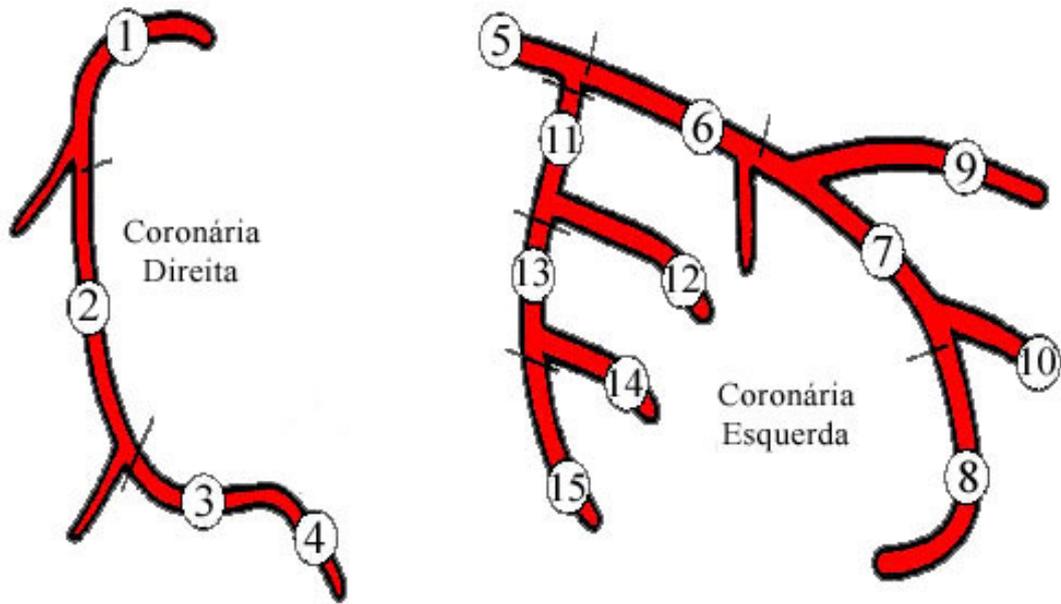
Questionário

**Norberto Toazza Duda, MED
Passo Fundo, 2000**

Implante de Stent Intracoronário com Revestimento de Carbetto de Silício – Protocolo

01. Numero de Ordem: _____
02. Data do implante: ____/____/____
02.1. Data do Reestudo: ____/____/____
03. Numero do exame: _____
04. Numero do prontuário: _____
05. Idade: _____ anos
06. Sexo: 1 () masculino 2 () feminino
07. Cidade de residência: _____
08. Telefone: (____) _____-_____
09. Médico Assistente: _____
10. Código do Diagnóstico: 1 () Angina Estável 2 () Angina Instável
11. Artéria tratada: 1 () DA 2 () CX 3 () CD 4 () DG
12. Tipo da lesão: 1 () A 2 () B₁ 3 () B₂
13. Local: _____
14. Diâmetro Luminal Mínimo pré-dilatação: _____ mm
15. Diâmetro de Referência pré-dilatação: _____ mm
16. Diâmetro Estenose pré-dilatação: _____ %
17. Área Estenose pré-dilatação: _____ %
18. Comprimento pré-dilatação: _____ mm
19. Sucesso: 1 () Sim 2 () Não
- 19.1. Causa de insucesso: 1 () não dilatou 2 () não ultrapassou 3 () Oclusão/IM 4 ()
Morte 5 () Cirurgia
20. Diâmetro Luminal Mínimo pós-dilatação: _____ mm
21. Diâmetro de Referência pós-dilatação: _____ mm
22. Diâmetro Estenose pós-dilatação: _____ %
23. Área Estenose pós-dilatação: _____ %
24. Comprimento da lesão pós-dilatação: _____ mm
25. Tratamento pós-implante: AAS: 1 () Sim 2 () Não
Ticlopidina: 1 () Sim 2 () Não
Heparina: 1 () Sim 2 () Não
Cumarínico: 1 () Sim 2 () Não
Vasopressor: 1 () Sim 2 () Não
26. 6 meses Diâmetro Luminal Mínimo: _____ mm
27. 6 meses Diâmetro de Referência: _____ mm
28. 6 meses Diâmetro Estenose: _____ %
29. 6 meses Área de estenose: _____ %
30. 6 meses Comprimento da lesão: _____ mm
31. Balão pré-dilatação: comprimento: _____ mm diâmetro: _____ mm
32. Numero insuflações: _____
33. Balão hiperinsuflação: comprimento: _____ mm diâmetro: _____ mm
34. Pressão: _____ atmosferas
35. Stent: 1 () revestido 2 () não revestido
36. Complicações: Oclusão arterial: 1 () Sim 2 () Não
Hemorragia: 1 () Sim 2 () Não
Oclusão coronária: 1 () Sim 2 () Não
AVC: 1 () Sim 2 () Não
Hematoma: 1 () Sim 2 () Não
37. 6 meses, eventos maiores: IAM: 1 () Sim 2 () Não
Cirurgia: 1 () Sim 2 () Não
Morte: 1 () Sim 2 () Não
Angina: 1 () Sim 2 () Não
38. Fatores de risco: Fumo: 1 () Sim 2 () Não
Dislipidemia: 1 () Sim 2 () Não
Hipertensão: 1 () Sim 2 () Não

Figura 3: Mapa das Artérias Coronárias



CLASSIFICAÇÃO DAS ESTENOSES CORONÁRIAS SEGUNDO O AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY/AMERICAN HEART ASSOCIATION

ESTENOSES TIPO ' A '

- Circunscrita (< 10 mm)
- Concêntrica
- Acesso fácil
- Segmento não angulado (< 45°)
- Contornos lisos
- Calcificação ausente ou mínima
- Não totalmente oclusiva
- Localização não ostial
- Sem envolvimento de ramo tributário maior
- Ausência de trombo

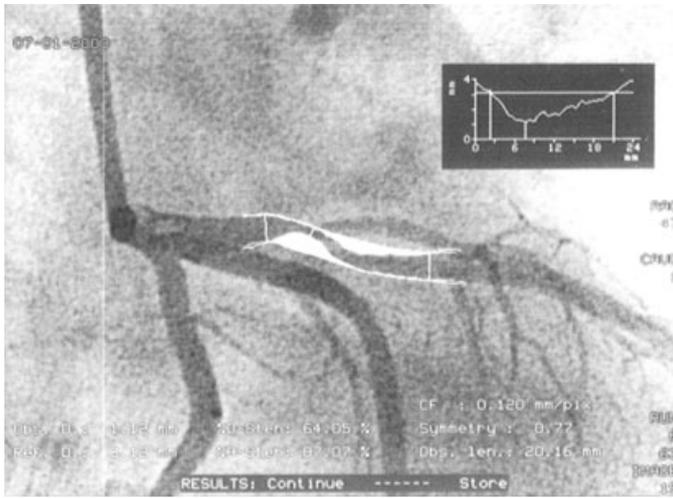
ESTENOSES TIPO ' B1 '

- Segmentar
- Excêntrica
- Tortuosidade moderada no segmento inicial
- Angulação moderada (> 45° < 90°)
- Contorno irregular
- Calcificação moderada ou severa
- Oclusão total há < 3 meses
- Localização ostial
- Bifurcação requerendo uso de 2 guias
- Trombo presente

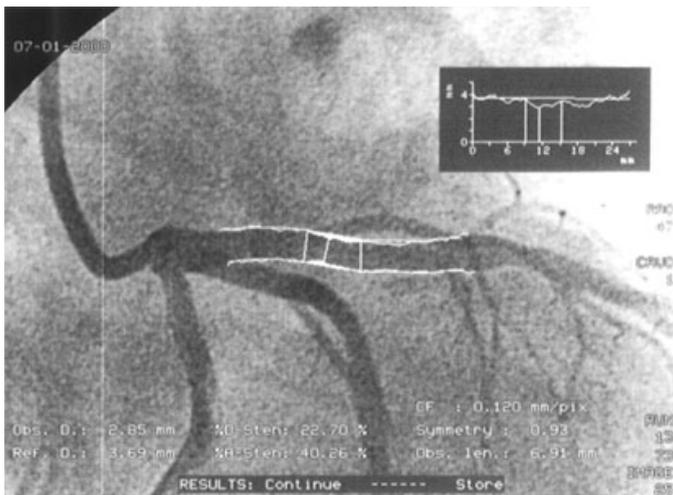
ESTENOSES TIPO ' B2 '

- Tem 2 ou mais dos itens adversos listados em B1

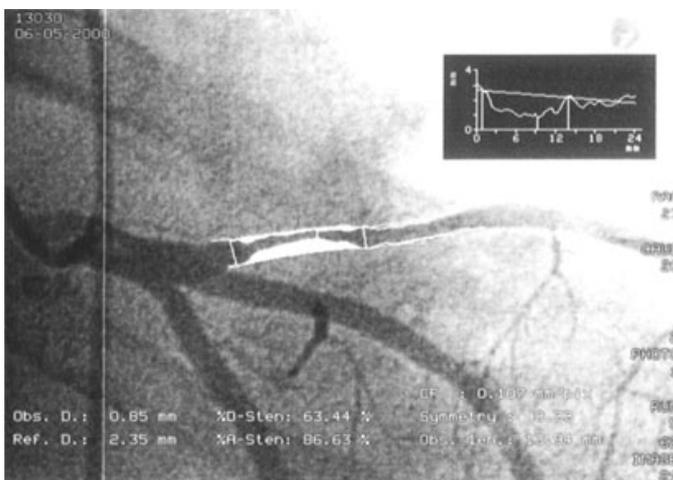
Figura 6: Demonstração angiográfica da reestenose



Artéria descendente anterior pré-intervenção

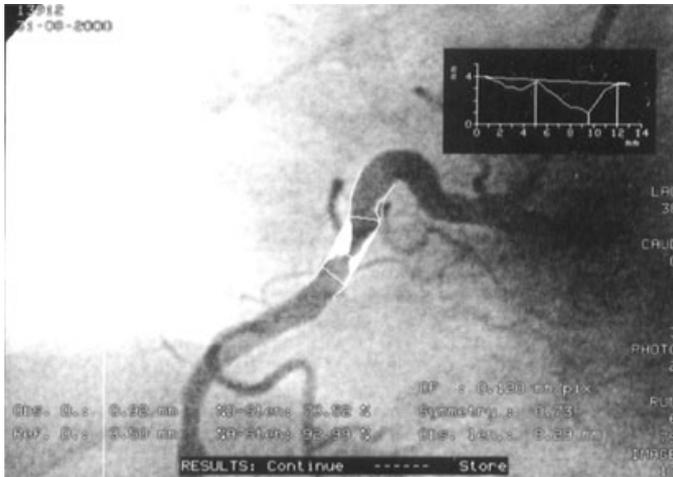


Resultado Imediato

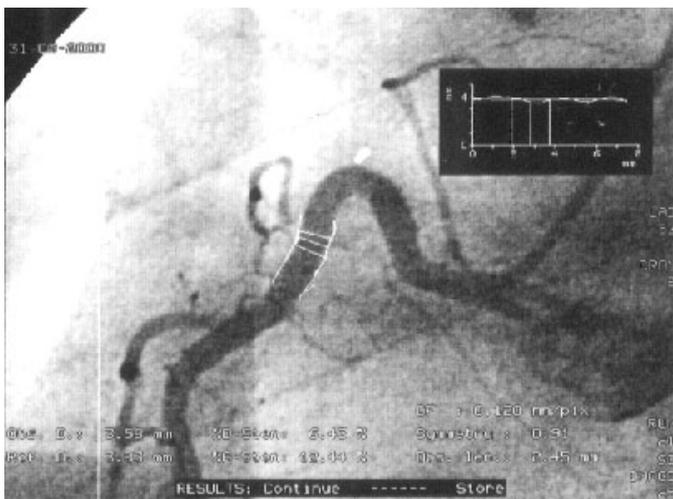


Reestudo aos 6 meses com reestenose

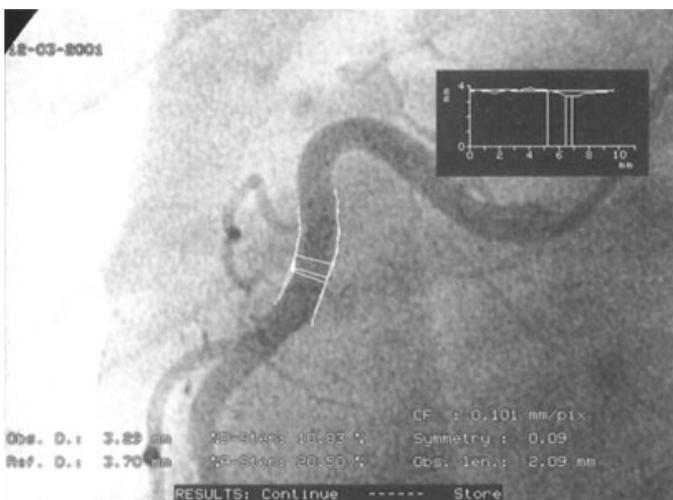
Figura 7: Demonstração angiográfica da manutenção do resultado



Coronária Direita pré-intervenção



Resultado imediato



Reestudo aos 6 meses com resultado mantido