

LUIS RAMON VIRGEN CARRILLO

Estudo piloto do impacto da terapia antiproliferativa com everolimus administrado por via oral na diminuição de reestenose após implante de stent auto-expansível de nitinol para tratamento de lesões oclusivas da artéria femoral superficial.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Cirurgia Torácica e Cardiovascular
Orientador: Prof. Dr. Noedir Antônio Groppo Stolf

São Paulo

2009

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de catalogação na publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Virgen Carrillo, Luis Ramón

Estudo piloto do impacto da terapia antiproliferativa com everolimus administrado por via oral na diminuição de reestenose após implante de stent auto-expansível de nitinol para tratamento de lesões oclusivas da artéria femoral superficial / Luis Ramón Virgen Carrillo. -- São Paulo, 2009.

Tese(doutorado)—Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cirurgia Torácica e Cardiovascular.
Orientador: Noedir Antônio Groppo Stolf.

Descritores: Descritores: 1.Isquemia 2.Extremidade inferior 3.Arteria femoral/patologia
4.Implante de prótese vascular/métodos 5.Everolimus/uso terapêutico 6.Angiografia

USP/FM/SBD- 107/09



DEDICATÓRIA

À Deus;

Aos meus avós; Antonio, Carmen, Pedro (in memoriam) e Zenaida.

Aos meus pais; Ramon Virgen Robles e Carmen Alejandrina Carrillo Pimentel por serem o melhor exemplo na minha vida.

Aos meus irmãos; Alejandro, Ana, Carlos Carmen.

Durante nosso caminho profissional na medicina, muitas pessoas nos transmitem verdades que foram convertidas em leis. Outras poucas pessoas, os Professores, nos fazem pensar se elas são verdades transitórias.

Com respeito, carinho, gratidão e admiração aos professores **Noedir Antônio Groppo Stolf** e **Adnan Nesar** pelo apoio incondicional e privilégio do desenvolvimento pessoal e científico à luz de seus conhecimentos.



AGRADECIMENTOS

Ao **Dr. Felipe Nasser**, pela amizade que transcendeu os limites do trabalho profissional, a minha gratidão e admiração.

Ao **Dr. Pedro Alves Lemos Neto**, pelas valiosas contribuições e orientações dispensadas neste projeto.

Ao **Dr. Jose Ramon Lanz**, pela amizade, profissionalismo e competência durante a confecção deste trabalho.

Aos **Drs. Luiz Junia Kajita e Antonio Esteves Filho**, pela amizade, confiança e oportunidade de trabalho no Serviço de Cardiologia Intervencionista do Hospital Sírio Libanês o que foi fundamental para poder continuar meus estudos.

Aos **Drs. José Carlos Ingrund, Marcelo Calil Burihan, Charles Edouard Zurstrasenn, Ricardo Wagner da Costa Moreira, Orlando Barros, Elias Arcenio Neto, Rodrigo Biagioni, Roberta Campos, Emmanuela Galvão, Prof. Dr. José Guilherme Mendes Pereira Caldas, Paulo Puglia e Mario Conti**, médicos do departamento de cirurgia endovascular e radiologia intervencionista do hospital Santa Marcelina, amigos e companheiros, pela amizade, ensinamentos e ajuda na seleção dos pacientes.

Ao **Prof. Dr. Eulógio Emílio Martinez Filho, Dr. Marco Antonio Perin, Prof. Dr. Expedito E. Ribeiro, Dr. Pedro Eduardo Horta, Dr. Marcos Nogueira da Gama, Dr. Leonardo Cogo Beck, Dr. André Spadaro e Dr. Gilberto Guilherme Ajar Marchiori** assistentes da Hemodinâmica do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo que participaram da minha formação, pelos bons momentos vividos e pelos aprendizados que têm sido fundamentais na minha formação em cardiologia intervencionista.

Aos **residentes** da radiologia intervencionista e cirurgia endovascular do Hospital Santa Marcelina pela colaboração para o seguimento dos pacientes e realização dos procedimentos.

Ao Dr. Luiz Felipe P. Moreira **membro da banca de qualificação**, pelas valiosas contribuições para a redação final desta tese.

À **Paula Lenira Carvalho Campos e Juliana Campos**, pelo apoio, preparação e realização desta tese e principalmente pelo amor e carinho incondicional que sempre tem me demonstrado durante toda minha estadia no Brasil.

À **Patrícia Gomes Pereira** pela amizade, carinho e competência na realização das análises no Laboratório de Análise Coronária Quantitativa do InCor -FMUSP.

À **Irinéia de Fátima Aleixo Boani, Wilmary Jesus de Custódio, Vera OlejniK Marchetti, equipe de enfermagem** do InCor-FMUSP pela grande cooperação durante minha formação na cardiologia intervencionista.

Aos **técnicos de raios X, equipe de enfermagem, secretárias, e funcionários** do serviço de Hemodinâmica do Hospital Santa Marcelina e InCor-FMUSP, pelo apoio e carinho durante a residência e o período de execução deste trabalho.

Às **Irmãs de Santa Marcelina** pelo apoio para a realização deste trabalho.

À **Secretaria de Salubridad y Asistencia do México** em especial aos **Drs. Julio José Frenk Mora, Eduardo Jaramillo Navarrete, e Fause Attie Cury** (in memoriam), pela confiança e apoio econômico para a continuidade dos meus estudos.

Ao Dr. **Rodolfo Siordia Zamorano**, mestre iniciador da minha formação na cardiologia, pela amizade e apoio incondicional.

Aos meus grandes amigos **Drs. Ignácio Martinez Hernandez, Gustavo Michel Kannan e Padre Juan Moreno** pelo carinho e amizade.

À **Novartis Brasil**, em especial às Dras. **Gláucia Prismich e Lídia Kawakami**, pela ajuda na condução do estudo e pelo fornecimento do medicamento que foi utilizado durante a realização do mesmo.

Às Sras. **Neusa Rodrigues Dini, Juliana Lattari Sobrinho, Eva Malheiros G. de Oliveira**, da secretaria da pós graduação, profissionais exemplares, pela ajuda e compreensão na conclusão deste trabalho.

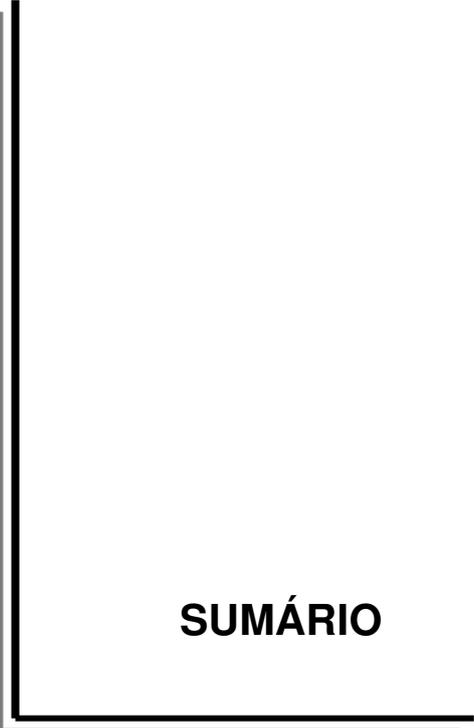
Aos **pacientes**, especial agradecimento pela confiança, cooperação e por me concederem a possibilidade da convivência e a oportunidade de aprofundar os conhecimentos científicos.

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, Teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2^a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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



SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Símbolos

Lista de Acrônimos

Figuras

Gráficos

Tabelas

Anexos

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Doença arterial obstrutiva periférica	2
1.1.1 Doença arterial obstrutiva de membros inferiores	3
1.1.2 Claudicação Intermitente	4
1.1.3 Isquemia Crítica	6
1.2 Doença obstrutiva fêmoro-poplítea	8
1.2.1 Morfologia regional	9
1.2.2 Fisiopatologia na isquemia crônica.....	10
1.2.3 Classificações	13
1.2.4 Índice Tornozelo Braquial	14
1.2.5 Tratamento Clínico e Cirúrgico	15
1.3 Tratamento endovascular no segmento fêmoro-poplíteo	17
1.3.1 Stent auto-expansível de nitinol.....	20
1.3.2 Fisiopatologia e Mecanismo da reestenose.....	22
1.3.3 Forças Biomecânicas e fratura do stent de nitinol.....	24
1.3.4 Medicamentos sistêmicos utilizados para inibir reestenoses.....	26
1.3.5 Redução da reestenose femoral com a utilização dos stents farmacológicos.....	29
1.3.6 Fundamentos para a redução da reestenose com o everolimus via oral.....	30

2 OBJETIVOS.....	32
2.1 Objetivo primário.....	33
2.2 Objetivos secundários.....	33
3 MÉTODOS.....	34
3.1 Casuística	35
3.1.1 Critérios de inclusão.....	35
3.1.2 Critérios de exclusão.....	36
3.1.2.1 Clínicos.....	36
3.1.2.2 Angiográficos.....	36
3.2 Desenho do estudo.....	37
3.2.1 Randomização.....	38
3.2.2 Condução do procedimento.....	38
3.2.2.1 Avaliação clínica antes da intervenção percutânea.....	38
3.2.2.2 Medida do Índice Tornozelo Braquial (ITB).....	39
3.2.2.3 Recanalização e Angioplastia femoral com implante de stent.....	43
3.2.2.4 Acompanhamento após a alta hospitalar.....	45
3.2.3 Características dos balões e stents empregados no estudo.....	48
3.2.3.1 Balão Pheron® Biotonik™.....	48
3.2.3.2 Stent PROTÉGÉ GPS™ Ev3	49
3.2.4 Análise angiográfica quantitativa.....	50
3.2.5 Definições.....	54
3.2.6 Análise estatística.....	55
3.2.7 Determinação do tamanho da amostra	56
4 RESULTADOS.....	57
4.1 Características demográficas e clínicas	58
4.2 Aspectos angiográficos.....	59
4.3 Características técnicas do procedimento.....	60
4.4 Evolução clínica inicial e tardia.....	61
4.5 Análise da angiografia quantitativa.....	65

5 DISCUSSÃO.....	67
5.1 Considerações relacionadas ao protocolo de estudo	68
5.1.1 Oclusões da artéria femoral superficial	68
5.1.2 Everolimus via oral em estudos clínicos.....	69
5.1.3 Particularidades do tratamento intervencionista.....	72
5.2 Considerações relacionadas aos resultados.....	74
5.2.1 Aspectos relevantes da evolução clínica inicial e tardia.....	74
5.2.2 Angiografia quantitativa.....	76
5.2.3 A falência do everolimus em reduzir a hiperplasia intimal intra-stent	77
5.2.4 Estratégias promissoras para a redução da reestenose na artéria femoral superficial.....	78
5.3 Limitações.....	78
5.4 Implicações para a prática clínica atual.....	79
6 CONCLUSÕES.....	81
7 ANEXOS.....	83
Anexo A.....	84
Anexo B.....	85
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	86

Lista de abreviaturas e siglas

AAS	Ácido acetil salicílico
ACQ	Angiografia Coronária Quantitativa
AFS	Artéria Femoral Superficial
AHA	American Heart Association
AIC	Artéria ilíaca comum
AIE	Artéria ilíaca externa
AII	Artéria ilíaca interna
ARM	Angiografia por ressonância magnética
ATP	Angioplastia transluminal percutânea
AIT	Ataque Isquêmico Transitório
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CAAS II	Cardiovascular Angiography Analysis System
CI	Claudicação intermitente
Cols	colaboradores
Cr	creatinina
CV	Cardiovasculares
DAC	doença arterial coronária
DAOMI	Doença Arterial Obstrutiva de Membros Inferiores
DAOP	Doença Arterial Obstrutiva Periférica
DCV	Doença Cardiovascular
Diam	diâmetro
DLM	diâmetro luminal mínimo
DR	diâmetro de referência
DRC	Doença Renal Crônica
DVP	Doença Vascular Periférica
EDRF	Endothelium-derived relaxing factor
Et cols	e outros colaboradores
EUA	Estados Unidos da América
F	French
GA	ganho agudo
GLM	General Liner Model
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL	lipoproteínas de alta densidade
IAM	infarto agudo do miocárdio
Ic	intervalo de confiança
IC	insuficiência cardíaca
ICO	insuficiência coronária
ITB	Índice Tornozelo Braquial
InCor	Instituto do Coração
IRA	insuficiência renal aguda
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
MMII	Membros inferiores
NCEP	National Cholesterol Education Program
NIH	National Institutes of Health

OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Odds Ratio: razão de chances
PA	Pressão arterial
PAD	Peripheral arterial disease
PCR	Proteína C Reativa
PT	Perda Tardia
PTX	Paclitaxel
RLA	revascularização da lesão alvo
RVA	revascularização do vaso alvo
SPSS	statistical package for the social sciences
TC	Tomografia computadorizada
UI	Unidades internacionais
US	Ultra-sonografia com Doppler
USIV	Ultra-som intravascular
VLDL	Lipoproteínas de densidade muito baixa
TASC	Transatlantic Inter-Society Consensus

Lista de Símbolos

cm	centímetros
h	horas
log	logaritmo
m	metro(s)
mg	miligramas
mg/dl	miligramas por decilitro
MHZ	megahertz
Min	minutos
mm	milímetro
mmHg	milímetros de mercúrio
n	Número de pacientes
ng/dl	nanograma por decilitro
No	Número
°	C graus centígrados
±	mais ou menos
>	maior que
<	menor que
%	Por cento
Ø	Diâmetro

Lista de Acrônimos

ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities Study
ASSESS	Non-Randomized, Prospective, Multi-center Evaluation of the ABSOLUTE™ .035 Peripheral Self-Expanding Stent System for Occluded or Stenotic Superficial Femoral or Proximal Popliteal Arteries
BLASTER	Bilateral Lower Arterial Stenting Employing Reopro
MELOPEE	Multicenter Edwards LifeStentNT Outcomes: Popliteal European Evaluation
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
ORAR	Oral rapamycin to prevent restenosis in patients with de novo lesions undergoing coronary stenting: results of the Argentina single centre study.
ORBIT	Oral rapamune to inhibit restenosis.
OSIRIS	The Oral Sirolimus to Inhibit Recurrent In-Stent Stenosis trial
PARTNERS	PAD Awareness, Risk, and Treatment: New Resources for Survival.
PRESTO	Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes
SIROCCO	Sirolimus Coated Cordis SMART Nitinol-Self-Expandable Stent for the Treatment of Obstructive Superficial Femoral Artery Disease
THUNDER	Local Taxane with Short Exposure for Reduction of Restenosis in Distal Arteries.

Figuras

FIGURA 1 - Prevalência da DAOP por idade.

FIGURA 2 - Placa aterosclerótica rota com formação de trombo.

FIGURA 3 - Representação esquemática de um corte transversal da artéria coronária evidenciando os mecanismos responsáveis pela reestenose

FIGURA 4 - Forças biomecânicas que levam à fratura do stent

FIGURA 5 - Diferenças moleculares entre o sirolimus e everolimus

FIGURA 6 - Classificação das fraturas do stent de nitinol

FIGURA 7 - Imagem do Balão Pheron® Biotonik™.

FIGURA 8 - Principais características PROTÉGÉ GPS

FIGURA 9 - Esquematização da angiografia quantitativa off-line

FIGURA 10 - Oclusão aguda após fratura do stent Tipo III

Gráficos

GRÁFICO 1 - Estágio de Rutherford no seguimento de 24 meses.

GRÁFICO 2 - ITB no seguimento de 24 meses.

GRÁFICO 3 - Maior flexibilidade longitudinal se correlaciona com menor incidência de fratura

Tabelas

TABELA 1 - Classificação de DAOMI:

TABELA 2 - Resumo dos estudos do tratamento com angioplastia de lesões oclusivas da Artéria Femoral Superficial

TABELA 3 - Resumo dos estudos do tratamento com stent de lesões oclusivas da Artéria Femoral Superficial.

TABELA 4 - Número de fatores de risco na população estudada.

TABELA 5 - Distribuição das variáveis demográficas e dos fatores de risco para doença vascular periférica nos grupos

TABELA 6 - Distribuição das variáveis angiográficas nos grupos.

TABELA 7 - Eventos clínicos nos grupos.

TABELA 8 - Patência primária, primária assistida e secundária.

TABELA 9 - Efeitos colaterais leves e moderados nos grupos.

TABELA 10 - Análise angiográfica quantitativa

Anexos

Anexo A - Fluxograma do desenho do estudo.

Anexo B - Resultado angiográfico.



RESUMO

Virgen CLR: Estudo piloto do impacto da terapia antiproliferativa com everolimus administrado por via oral na diminuição de reestenose após implante de stent auto-expansível de nitinol para tratamento de lesões oclusivas da artéria femoral superficial. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009.

INTRODUÇÃO: A implantação de stent “auto-expansível” de nitinol para o tratamento das lesões oclusivas femoro-poplíteas tem sido associado com maus resultados a longo prazo. O everolimus administrado via oral para inibir reestenoses do stent foi investigado recentemente em animais com bons resultados, porém sua segurança e eficácia não têm sido estudada em seres humanos. O propósito deste estudo piloto foi avaliar o impacto da terapia antiproliferativa com everolimus administrado via oral por 28 dias na diminuição de reestenose após implante de stent auto-expansível de nitinol para tratamento de lesões oclusivas da artéria femoral superficial. **MÉTODOS E RESULTADOS:** Trinta e quatro pacientes foram recrutados para este estudo randomizado, prospectivo. O grupo que recebeu everolimus via oral foi constituído por 15 pacientes e o grupo que não recebeu medicação composto por 19 pacientes. As características basais e do procedimento foram similares entre os dois grupos. Todos os pacientes tinham isquemia crônica do membro inferior e oclusão da artéria femoral superficial (média da lesão de 83,14 mm no grupo sem medicação e 105 mm no grupo everolimus). O objetivo primário do estudo foi a redução da porcentagem média do diâmetro da reestenose intra-stent após seis meses da angioplastia avaliada por angiografia quantitativa. A porcentagem média do diâmetro das reestenoses foi 46,9% no grupo tratado com everolimus e 44,5% no grupo que não recebeu a medicação ($p=0,81$). Não foram observados efeitos colaterais graves nos grupos. No acompanhamento clínico aos 24 meses não houve diferenças significativas entre os grupos em relação a eventos clínicos. A patência primária, primária assistida e secundária em 24 meses, foi 42%, 74% e 79% no grupo sem medicação e 27%, 73% e 73% no grupo tratado com everolimus. **CONCLUSÃO:** O everolimus via oral por 28 dias em doses altas é seguro e bem tolerado, com baixo índice de efeitos colaterais, porém não é eficaz na redução da porcentagem média do diâmetro da reestenose intra-stent em pacientes com implante de stents auto-expansíveis de nitinol nas lesões oclusivas complexas da artéria femoral superficial.

Descritores: 1.Isquemia 2.Extremidade inferior 3.Arteria femoral/patologia 4.Implante de prótese vascular/métodos 5.Everolimus/uso terapêutico 6.Angiografia



SUMMARY

Virgen CLR: Pilot study of the impact of antiproliferative therapy with everolimus administered orally in the reduction of restenosis after implantation of self-expandable nitinol stent for treatment of occlusive lesions of the superficial femoral artery. [thesis]. São Paulo; "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2009.

INTRODUCTION: The implantation of a self-expanding of nitinol stent in the treatment of femoropopliteal occlusive lesions has been associated with a poor outcome in a long term setting. Everolimus administered orally to inhibit restenosis of the stent was investigated recently in animals with good results, but its safety and efficacy has not been studied in humans. The purpose of this pilot study was to evaluate the impact of antiproliferative therapy with everolimus administered orally for 28 days in the reduction of restenosis after implantation of self-expandable nitinol stent for treatment of occlusive lesions of the superficial femoral artery. **METHODS AND RESULTS:** Thirty-four patients were recruited for this randomized, prospective study. The group that received oral Everolimus was consisted of 15 patients and the group that received no medication was 19 patients. The baseline characteristics and procedure were similar in both groups. All the patients had chronic lower limb ischemia and occlusion of the superficial femoral artery (mean of the lesion of 83.14 mm in the group without medication and 105 mm in the everolimus group). The primary objective of the study was to evaluate the reduction of the average percentage of the diameter of in-stent restenosis six months after angioplasty assessed by quantitative angiography. The in-stent mean percent diameter stenosis was 46.9% in the group treated with everolimus and 44.5% in the group that received no medication ($p = 0.81$). There were no serious side effects seen in either group in the clinical follow up at 24 months. There was no significant difference between groups in relation to clinical events. The primary patency, assisted primary and secondary in 24 months was 42%, 74% and 79% in the group without medication and 27%, 73% and 73% in the group treated with Everolimus. **CONCLUSION:** Everolimus administered orally for 28 consecutive days to stent implantation in high doses proves to be safe and well tolerated, with low rate of side effects, but it is not effective in reducing the average percentage of diameter of in-stent restenosis in patients with implantation of self-expandable nitinol stent in complex occlusive lesions of the superficial femoral artery.

Keywords: 1. Ischemia 2. Lower Extremity 3. Femoral artery/pathology 3. Implantation of a vascular prosthesis / methods 4. Everolimus/ therapeutic use 5. Angiography.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença Arterial Obstrutiva Periférica

A placa aterosclerótica, obstruindo as artérias de médio e de grande calibre, leva à apresentação clínica mais comum da aterosclerose, que consiste na doença arterial obstrutiva periférica (DAOP)¹. Contudo, a DAOP ainda é a apresentação clínica da doença aterosclerótica menos diagnosticada e menos tratada até o momento. Cerca de 70 a 80% dos pacientes acometidos com essa patologia são assintomáticos. A DAOP apresenta uma prevalência de 10 a 25% na população acima de 55 anos, sendo que incrementa com a idade ² (Figura 1).

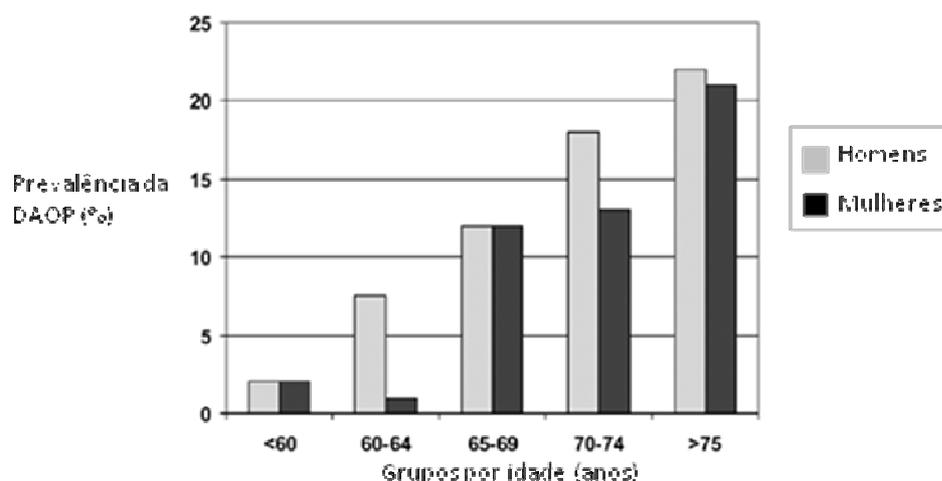


FIGURA 1. Prevalência da DAOP por idade. Fonte: Adaptado de ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease.²

A DAOP também aumenta com a presença de fatores de risco cardiovasculares (CV) tradicionais tais como diabetes, tabagismo, obesidade, dislipidemia e hipertensão arterial, já descritos em diversos estudos como o Framingham Heart Study, PAD Awareness, Risk, and Treatment: New Resources for Survival (PARTNERS), National Health and

Nutrition Examination Survey (NHANES) e WATTANAKIT K, in Communities (ARIC)^{3,4,5,6,7}. Há ainda relatos de novos fatores de risco⁸, como raça e etnia^{6, 9}, fatores genéticos¹⁰, insuficiência renal crônica¹¹, inflamação¹², estados de hipercoagulabilidade¹³, e homocisteína^{14, 15}. E além destes, ainda são citados: sexo masculino, infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), ataque isquêmico transitório (AIT) e insuficiência cardíaca (IC)¹⁶.

O prognóstico e história natural do paciente com DAOP é caracterizado pelo alto risco de eventos devido à doença coronária e carotídea concomitante. A doença arterial coronária com lesão uniarterial significativa tem sido referida em até 60 a 80% dos pacientes, e aproximadamente 15-25% dos pacientes apresentam associado estenose carotídea hemodinamicamente significativa pela ultrasonografia (US). A mortalidade cardiovascular na DAOP atinge 5% a 6% ao ano, ou seja, prevalência de duas a quatro vezes maior do que na doença arterial coronária crônica isolada².

1.1.1 Doença Arterial Obstrutiva de Membros Inferiores

Não existe um consenso em relação à terminologia utilizada para definir a doença aterosclerótica isquêmica dos membros inferiores. Até o momento, o termo mais comumente utilizado é doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), porém alguns autores incluem o acometimento das

artérias carótidas nesta definição. Outros, utilizam o termo doença vascular periférica (DVP), onde poderiam estar incluídas as doenças arteriais e as venosas. Mais recentemente, foi proposto o termo doença arterial obstrutiva de membros inferiores (DAOMI)¹⁷, que será utilizado nesta revisão.

A DAOMI se manifesta de duas formas clínicas, a saber, a claudicação intermitente e a isquemia crítica.

1.1.2 Claudicação Intermitente

Claudicação é definida como fadiga, desconforto ou franca dor no membro inferior, produzido pelo estreitamento da luz arterial, geralmente devido à aterosclerose, gerando redução da capacidade de aumento do fluxo de sangue para grupos musculares durante o exercício¹⁸. A claudicação intermitente (CI) é definida como a dor muscular de membro inferior que aparece após uma distância de marcha (exercício físico), e que cessa com o repouso. A claudicação intermitente apresentou uma incidência de 225/100.000 pessoas ao ano nos estudos de Framingham, na década de 90¹⁹. Diehn et al., em 2004, observaram uma prevalência de 19,8% dos homens, e de 16,8% das mulheres, em uma população alemã com faixa etária maior de 65 anos²⁰. A prevalência é diretamente influenciada pela idade.

A dor do paciente com claudicação intermitente surge em grupos musculares dos membros inferiores quando o indivíduo anda, e tem intensidade crescente diretamente proporcional ao tempo de marcha, obrigando o doente a suspender, temporariamente, tal atividade assim que atinge intensidade máxima. Com o repouso, o déficit metabólico causado pela isquemia é progressivamente compensado, a dor vai diminuindo, até desaparecer completamente. Nesse momento o doente pode voltar a andar, e ao fazê-lo, reinicia o ciclo de dor da mesma forma, caracterizando a intermitência.

A claudicação intermitente nunca ocorre com o paciente em repouso ou quando ele assume determinadas posições. Aparece apenas com o exercício contínuo, e desaparece com o repouso. Alterações na posição corporal não levam à melhora da dor. Com tais características, a CI é facilmente diferenciada de dores causadas por defeitos estruturais em ossos e ligamentos, neurites, osteoporose, artrite, hérnia de disco, e outras doenças que possam causar dor em extremidades. Ela é sempre reprodutível após o esforço, com tempo e intensidade repetidos nos grupos musculares isquêmicos²¹. A localização da lesão obstrutiva, sua extensão, e os mecanismos compensatórios da isquemia dela decorrente (aumento do débito cardíaco, desenvolvimento de circulação colateral, dilatação das artérias, arteríolas e esfíncteres pré-capilares) influenciam a intensidade dos sintomas².

A claudicação intermitente tem intensidade variável, dependendo da extensão do segmento arterial acometido e do desenvolvimento da circulação colateral. As distâncias percorridas sem dor e com dor, bem como seu tempo de dissipação (que ocorre durante a interrupção da marcha), dependem da intensidade da isquemia. A CI mais branda só se manifesta após longos percursos de caminhada, não impedindo que o paciente continue a andar por mais tempo, mesmo sentindo dor. Com a progressão da DAOMI, ela torna-se mais intensa e, por isso, mais restritiva. A CI impeditiva é aquela em que a dor surge aos primeiros passos, demora a ceder, e impossibilita o paciente de ter autonomia para suas atividades profissionais ou sociais. De maneira geral, ela é considerada como isquemia de grau leve ou funcional, para a qual o membro com deficiência circulatória não apresenta iminência de lesão trófica, portanto não há risco imediato, ou em curto prazo, de instalação de gangrena.

1.1.3 Isquemia Crítica

A isquemia crítica de membros inferiores é definida como dor em repouso, ou úlcera de extremidades com lesão de pele, ou gangrena em pés ou pernas, causada pelo grave compromisso do fluxo sanguíneo. A isquemia crítica é a forma menos freqüente de aparecimento da DAOMI, ocorrendo em aproximadamente 500 a 1000 indivíduos por milhão ao ano, com maiores taxas entre indivíduos idosos, tabagistas e diabéticos²². A claudicação intermitente e a isquemia crítica dos membros inferiores são

manifestações clínicas diferentes de uma mesma doença. Não obstante, apresentam resultados e prognósticos contrastantes, especialmente a respeito da preservação do membro.

Enquanto a claudicação intermitente tem evolução benigna com risco de amputação de membro aproximado de 1% ao ano, a isquemia apresenta risco em nível mais elevado, chegando de 10% a até 40% de amputações. A claudicação intermitente e a isquemia crítica apresentam peculiaridades fisiopatológicas as quais as tornam incomparáveis. Os pacientes portadores de isquemia crítica possuem três vezes mais chances de apresentar infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e óbito, do que os indivíduos com claudicação intermitente.

O comprometimento aterosclerótico da DAOMI ocorre mais freqüentemente na artéria femoral superficial, seguida pela artéria poplítea, aorta distal e suas bifurcações, e artérias ilíacas. Além disso, pacientes com isquemia crítica apresentam, geralmente, a doença arterial envolvendo mais segmentos arteriais do que a claudicação intermitente. Esta é, possivelmente, a expressão de uma doença mais severa em pacientes com isquemia crítica.

1.2 Doença obstrutiva fêmoro-poplíteia

Analisando a distribuição da DAOP na árvore arterial, mais de 50% de todas as lesões estão localizadas no segmento fêmoro-poplíteo. As oclusões são três vezes mais freqüentes que as estenoses e, além disso, a maioria das oclusões são extensas coexistindo muitas vezes com doença arterial aterosclerótica multissegmentar²³. O acometimento das artérias femorais e poplíteas ocorre tipicamente em pacientes acima dos 40 anos e manifesta-se por claudicação intermitente (CI). Porém, esse sintoma pode estar ausente, já que a artéria femoral profunda pode proporcionar circulação colateral, fazendo com que a CI esteja presente apenas em situações de esforço maior. Deste modo, aguardar a manifestação clássica da claudicação para reconhecer a DAOMI pode levar ao não diagnóstico da doença em 80% a 90% dos casos²⁴. O estudo americano PARTNERS (envolvendo mais de seis mil pacientes), utilizando o índice tornozelo braquial (ITB) $\leq 0,9$ para o diagnóstico da DAOMI, mostrou que cerca de 50% dos pacientes com DAOMI e 50% a 80% dos médicos que os acompanhavam, desconheciam o diagnóstico, principalmente se não houvesse presença de doença cardiovascular⁵. Isto demonstra o quanto a DAOMI é subdiagnosticada quando se utilizam apenas parâmetros clínicos. Não se faz suficiente o reconhecimento de que a DAOMI é prevalente na população idosa e de que o seu diagnóstico se relaciona com aumento na mortalidade CV. A pesquisa diagnóstica deve ser realizada e de preferência utilizar um método complementar como o ITB. A DAOMI pode vir associada

à doença arterial obstrutiva em outros leitos vasculares e pode cursar de forma assintomática¹⁶. A abordagem diagnóstica utilizando o interrogatório sobre a presença de CI, ou a utilização da palpação das artérias dos membros inferiores são insuficientes para o diagnóstico²⁴.

1.2.1 Morfologia regional

Artéria femoral: Este vaso fornece o principal suprimento arterial para o membro inferior. Coberta pela fáscia lata, a artéria femoral se encontra no assoalho do triângulo femoral. Apresenta a veia femoral na sua face medial e se encontra separada do nervo femoral pelo septo ileopectíneo. No triângulo femoral, supre, através das artérias circunflexas femorais, a musculatura anteromedial da coxa. Finalmente, emite a artéria femoral profunda, que, através das artérias perfurantes, vão suprir a musculatura do jarrete. No triângulo femoral ela pode ser facilmente acessada por palpação digital ou através de punção. A continuação da artéria femoral, às vezes denominada de artéria femoral superficial, desce na face medial da coxa dentro do canal subsartorial (canal de Hunter), em companhia da veia do mesmo nome, que a cruza posteriormente, e do nervo safeno.

Artéria poplítea: Após atravessar o hiato tendíneo, fenda músculo aponeurótica, a artéria femoral passa a denominar-se de artéria poplítea. A artéria situa-se profundamente em todo o seu trajeto. Finalmente, esta artéria divide-se em artéria tibial posterior e artéria tibial anterior. Como se

situa sob a tensa fáscia poplítea, para a artéria ser palpada é necessário manter o joelho em flexão.

1.2.2 Fisiopatologia na isquemia crônica

Para o adequado tratamento dos doentes é essencial o entendimento da fisiopatologia geral da isquemia crônica crítica de membro. Embora ainda não esteja bem estabelecido em humanos, o conhecimento atual é em grande parte baseado na epidemiologia em relação a fatores de risco, e da extrapolação dos resultados de estudos em animais. O macro defeito circulatório é a aterosclerose. A deterioração da macrocirculação e da pressão de perfusão do membro resulta do aumento gradual da aterosclerose, com episódios súbitos de deterioração causados por trombose sobreposta. Trombose local pode ser o resultado da ativação de plaquetas e leucócitos, pois os mesmos entram em contato com ulcerações ou placas ateroscleróticas rotas, possivelmente devido ao funcionamento do mecanismo local de defesa antitrombótica³ (Figura 2).

A isquemia crônica crítica de membro acontece quando estenose ou oclusão arterial prejudica o fluxo sanguíneo a tal extensão que apesar de mecanismos compensatórios como a formação colateral, estes não conseguem suprir as exigências nutritivas da microcirculação periférica. Isto habitualmente é causado devido à doença de múltiplos níveis²⁵.

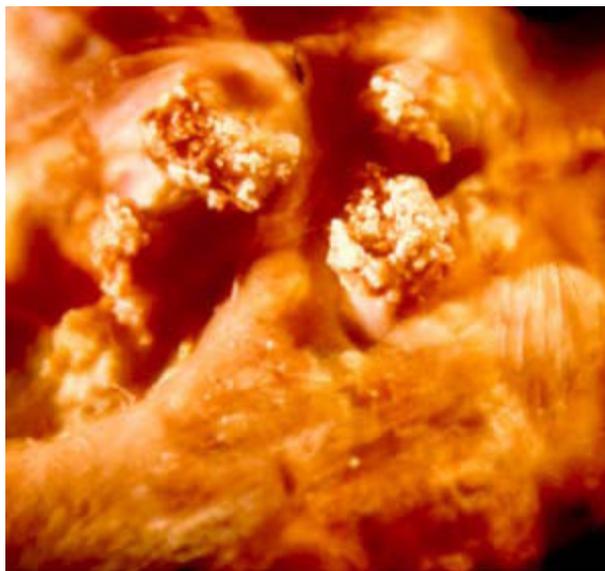


FIGURA 2. Placa aterosclerótica rota com formação de trombo³.

Em contraste ao início da DAOMI em que ocorre baixo fluxo sanguíneo para os músculos esqueléticos causando claudicação intermitente, na isquemia crônica crítica de membro a dor em repouso e as lesões tróficas são atribuídas predominantemente a uma redução crítica da microcirculação da pele. A microcirculação da pele é muito variável, o fluxo sanguíneo capilar nutricional só representa aproximadamente 15% do fluxo sanguíneo total no pé normal, já os outros 85% têm a função termorreguladora²⁶. A função normal da microcirculação da pele pode ser considerada como um sistema regulador complexo do fluxo microvascular e de vários mecanismos de defesa. O sistema regulador do fluxo microvascular inclui mecanismos neurogênicos extrínsecos, mediadores locais intrínsecos, modulação pelos fatores circulatórios humorais e dos liberados pelas células sanguíneas. O endotélio também participa na

regulação do fluxo pela liberação de mediadores vasodiladores como prostaciclina e fator relaxante óxido nítrico, além de vários fatores contráteis como a endotelina. A ativação imprópria da hemostasia e da inflamação também tem desempenho fundamental na fisiopatologia da isquemia crônica crítica de membro.

Na isquemia crônica crítica de membro ocorre uma má distribuição da microcirculação da pele além de uma redução no fluxo sanguíneo total. Estudos de microscopia capilar confirmaram uma distribuição não homogênea de fluxo da microcirculação cutânea. Isto é acompanhado por uma redução na pressão parcial transcutânea de oxigênio ou medida de oxigênio transcutânea. A fase final dos eventos que conduzem à diminuição de perfusão capilar na isquemia crônica crítica de membro ainda não está bem estabelecida. Possíveis causas que contribuem consistem em colapso de arteríolas pré-capilares devido à baixa pressão transmural, vasoespasmo arteriolar, microtromboses, colapso dos capilares pelo edema intersticial, oclusão capilar pelo edema endotelial, agregação plaquetária, adesão leucocitária, ou agregação das células sanguíneas e plaquetas. A ativação das plaquetas e leucócitos associada à lesão do endotélio vascular podem resultar em vícios entre a ativação inapropriada de células através de vários mediadores. Foi descoberta uma variedade de marcadores de coagulação sanguínea junto com a DAOMI. Estes podem favorecer a formação de fibrina, como também alterações no potencial fibrinolítico do sangue que pode inibir a dissolução de fibrina por exemplo, e níveis altos de inibidores

da ativação do plasminogênio. Há também evidência crescente que os leucócitos têm uma função importante na oclusão microvascular. Finalmente, na presença de infecções locais, é provável que os mecanismos anteriores sejam aumentados e influenciados na liberação de toxinas pelas bactérias e pela resposta imunológica celular.

Embora hipotético, pois são principalmente extrapolados de estudos em animal e “in vitro”, dois mediadores, óxido nítrico (EDRF) e a prostaciclina, podem ser particularmente importantes desativando as células ativadas inapropriadamente e restabelecendo o fluxo sanguíneo. Além de suas propriedades vasodilatadoras, o óxido nítrico inibe sinergicamente a ativação de plaqueta com a prostaciclina²⁷.

1.2.3 Classificações

A isquemia crônica dos membros pode ser classificada nas seguintes categorias conforme Rutherford (Rutherford 1999), mostrando-se muito importante para tomada de decisão sobre o tratamento e no prognóstico (Tabela 1).

TABELA 1. Classificação da DAOMI. Modificado de Rutherford RB. The definition of critical limb ischemia: advantages and limitations. In: Branchereau A.; Critical limb ischemia. Futura; 1999. P1-9

Classificação de Fontaine		Classificação de Rutherford		
Estágio	Descrição Clínica	Grau	Categoria	Descrição Clínica
I	Assintomático	0	0	Assintomático
Ila	Claudicação leve	I	1	Claudicação leve
Ilb	Claudicação moderada a severa	I	2	Claudicação moderada 2a ≥ 100 m / 2b < 100 m
		I	3	Claudicação severa
III	Dor em repouso	II	4	Dor em repouso
IV	Ulceração ou gangrena	III	5	Ulceração com leve perda de tecido ou gangrena
	Perda tecidual	IV	6	maior a categoria 5

1.2.4 Índice Tornozelo Braquial (ITB)

O ITB é um método não-invasivo, de baixo custo e de fácil execução. É considerado o método de escolha para o diagnóstico da DAOMI na pesquisa clínica, recomendado na prática clínica, e na avaliação de pacientes de alto risco cardiovascular^{28,29,30} (Tabela 2). Em um estudo envolvendo mais de 4.000 índios americanos, os autores analisaram a relação entre a mortalidade total e cardiovascular, e os valores de ITB baixos (<0,9) e ITB alto (>1,4). O ITB baixo esteve associado ao aumento de 69% na mortalidade total e de duas vezes e meia no risco de mortalidade

cardiovascular, enquanto que o ITB alto esteve associado ao aumento de 77% na mortalidade total e ao dobro da mortalidade cardiovascular^{31, 29}.

O ITB possui sensibilidade de 90% a 97% e especificidade de 98% a 100% para o diagnóstico de doença obstrutiva das artérias de maior calibre dos membros inferiores, quando comparado aos resultados da angiografia^{32,33}. A redução progressiva dos valores do ITB indica progressão da DAOMI³⁴, porém devemos considerar piora da doença isquêmica apenas reduções que excedam 0,15 do valor basal³⁵. Todos os pacientes acima de 50 anos submetidos à avaliação cardiovascular de rotina, devem ser submetidos ao ITB com o objetivo de pesquisar a DAOMI³⁶.

1.2.5 Tratamento Clínico e Cirúrgico

O tratamento da doença arterial obstrutiva depende do grau de severidade em que o doente se apresenta clinicamente³⁶.

Claudicação: Tratamento conservador. Os claudicantes, inicialmente, devem ser orientados a abolir ou tratar qualquer fator de risco associado. A marcha programada tem se mostrado muito importante na melhora da performance do doente vascular. Os claudicantes devem ser estimulados a caminhar pelo menos 30 a 45 minutos, em sessões realizadas 3 vezes por semana. O tratamento conservador tem se mostrado superior ao uso de qualquer droga. Porém, quando o doente por alguma razão não pode

caminhar o uso de medicação tem oferecido algum resultado clínico no aumento da distância caminhada, com o cilostazol de 40 a 60%, e com a pentoxifilina de 20 a 25% ². Com esta forma de tratamento, cerca de 70% dos doentes melhoraram ou estabilizaram seu quadro.

Claudicação Incapacitante: Os doentes cuja claudicação os incapacita para suas atividades mais fundamentais são tratados como aqueles do grupo de isquemia crítica, conforme veremos abaixo.

Isquemia Crítica: neste grupo, são incluídos os doentes portadores de doença obstrutiva arterial tão severa que, caso não seja possível uma revascularização, a salvação destes membros estará seriamente ameaçada. O tratamento clínico é recomendável, porém é insuficiente; e a revascularização cirúrgica ou endovascular deve ser feita sempre que seja possível. Em pacientes com indicação cirúrgica é recomendável o uso das veias safenas internas seguidas pelas safenas externas. Os materiais protéticos devem ser reservados para os poucos casos onde as veias foram totalmente utilizadas, ou como complementação para permitir que um pequeno segmento de veia alcance níveis muito distais nos membros inferiores (“enxerto composto”). O resultado das revascularizações dependerá de muitas variáveis, sendo muito importante o estado da artéria doadora e receptora, a qualidade da veia que servirá como substituto arterial, e o grau de treinamento do cirurgião. O percentual de insucesso oscila entre 10% a 30% de falência imediata. Esta tem sido a grande razão

para a terapêutica mais conservadora nos doentes claudicantes e de dar preferência ao tratamento endovascular no doente isquêmico.

Recentemente o estudo multicêntrico, randomizado, Britânico, BASIL, comparou a estratégia de angioplastia à de cirurgia aberta em pacientes com isquemia crítica do membro. Os pesquisadores não encontraram diferença no objetivo primário de amputação ou morte, concluindo que a intervenção percutânea é a estratégia inicial em pacientes candidatos a cirurgia ou intervenção por isquemia crítica do membro³⁷.

1.3 Tratamento endovascular no segmento fêmoro-poplíteo

O tratamento endovascular iniciou-se em 1953 como um novo método descrito por Seldinger de abordagem das artérias mediante o uso de agulha, fio guia, e cateter, permitindo o acesso vascular sem a necessidade de dissecação cirúrgica (percutâneo). Posteriormente trabalhos pioneiros de Charles Dotter, descreveram a revascularização arterial mediante angioplastia transluminal percutânea (ATP)³⁸, utilizando um sistema de cateteres coaxiais no local comprometido por placa de ateroma, restabelecendo o fluxo sanguíneo nos vasos afetados, devolvendo assim o suprimento de oxigênio e nutrientes para os tecidos. STAPLE (1968) e VAN ANDEL (1976) descreveram modificações no sistema de cateteres coaxiais proposto por Dotter, utilizando cateteres que diminuía progressivamente de calibre até a sua extremidade distal, permitindo, desta forma, a dilatação

gradual das estenoses e oclusões. Surgiram também os cateteres-balões de látex, ineficazes para dilatar as lesões ateromatosas por apresentarem grande deformidade. Andréas Grüentzig e Friedrich Olbert desenvolveram um melhor cateter balão de polivinil. Esse balão, feito de material não deformável, permitia aplicar pressões de até 5 atmosferas e dilatar estenoses, utilizando cateteres de pequeno diâmetro externo. Outra vantagem era que o balão exercia, quando aplicado sobre a parede ateromatosa, uma força radial que o diferenciava dos outros sistemas que apresentavam força axial. Assim, além de maior facilidade técnica, havia também uma diminuição do risco de embolização distal ^{39,40}. A ATP, nos últimos 20 anos, tem sido um método utilizado e aceito para o tratamento da DAOMI ^{41,42}.

A lesão que apresenta melhores resultados à ATP é a estenose curta, única, e em um vaso de médio ou grande calibre. A ATP também pode ser indicada nas estenoses múltiplas e nas obstruções de pequena extensão (2-3 cm). As estenoses de segmentos longos e as oclusões extensas podem ser tratadas com a angioplastia, porém o sucesso técnico e os resultados são piores, razão pela qual se utiliza o stent ³ (Tabela 2).

As endopróteses vasculares foram descritas inicialmente por Dotter, que publicou, em 1969, um estudo sobre implante de endopróteses vasculares por via percutânea nas artérias poplíteas e femorais de 25 cães. As primeiras endopróteses foram construídas de plástico e tiveram sua

oclusão total nas primeiras 24 horas pós-procedimento. Nos últimos seis casos, foram utilizadas endopróteses espirais metálicas de aço inoxidável, sendo obtida uma permeabilidade superior a dois anos.

TABELA 2. Resumo dos estudos do tratamento com angioplastia de lesões oclusivas da Artéria Femoral Superficial (AFS).³

Autor	Ano	No. AFS	% Sucesso
Zeitler	1980		
AFS oclusões < 10 cm		304	81
AFS oclusões > 10 cm		133	54
Oclusão Poplítea		34	62
Martin et al.	1981	46	74
Waltman et al.	1982	34	76
Tamura et al.	1982	22	86
Krepel et al.	1985		
Oclusões < 3 cm		18	89
Oclusões > 3 cm		19	26
Murray et al.	1987	77	78
Johnston et al.	1987	79	73-87b
Levy et al.	1989	23	91
Morgenstern et al.	1989	70	91
Capek et al.	1991	50	82

Em 1983 foram mostrados os primeiros resultados da aplicação clínica das endopróteses vasculares (stents) em artérias periféricas com próteses tipo Wallstent® publicados por Puel et al e Palmaz⁴⁴. A partir de então publicaram-se as experiências iniciais com diferentes stents³ (Tabela 3).

TABELA 3. Resumo dos estudos do tratamento com stent de lesões oclusivas da Artéria Femoral Superficial (AFS).³ W= Wallstent, P=Stent Palmaz

Autor	Ano	Stent	No. AFS	% Oclusões	Extensão cm	% Reestenosis	% Patência primária	% Patência secundária
White et al	1995	W	32	47	3.7	28	75	93
Henry et al	1995	P	126	33	3.8	13	81	96
Martin et al	1995	W	90	35	5.7	22	61	84
Saproval	1992	W	22	90	6.2	24	49	67
Rousseau	1989	W	40	30	6.2	10	68	76
Bergeron	1995	P	42	57	7.6	19	81	89
Do-Daí-Do	1992	W	26	100	8.6	38	59	69
Zollikofer	1991	W	15	80	13.5	43	29	43
Gray et al	1997	P,W	57	89	16.5	39	22	46
TOTAL			450	62	8	26	58	73
Hayerizadeh	2002	W	35	80	13	66	45	64
		Smart	76			36	80	83
SIROCCO I	2002	Smart	18	59	8.6	23	96	-

1.3.1 Stent auto-expansível de nitinol

Atendendo às suas características de transporte e implantação pode-se dividir os stents vasculares em dois tipos: montados sobre balão de angioplastia (balão-expansível) e auto-expansíveis. Os stents auto-expansíveis estão montados dentro de um cateter transportador que progressivamente abrem-se e são liberados conforme a malha externa do cateter desliza sobre a interna. Os stents construídos com materiais com memória térmica são os desenhados por DOTTER et al. e CRAGG et al. Esse material, uma liga de níquel e titânio (nitinol), permite construir o stent com o diâmetro e comprimento desejado, e que na temperatura ambiente tenha um diâmetro de menor calibre, facilitando a sua manipulação e

introdução na luz vascular. Quando entrar em contato com a temperatura corporal, e for liberado dentro da luz vascular, voltará a adquirir as suas características originais^{43,45}.

Novas gerações de stent de nitinol têm demonstrado uma melhor permeabilidade comparada a outros materiais em cinco estudos: The German Multicenter Experience (permeabilidade de 82% do Smart Control Stent vs 37% do Wallstent); The Mewissen Trial (permeabilidade de 92% e 76% aos 6 e 12 meses respectivamente); The BLASTER Trial (permeabilidade de 83% aos 12 meses); e os estudos SIROCCO I e II grupo controle (permeabilidade maior que 88% aos 6 meses)⁴⁶.

Um estudo randomizado publicado recentemente mostrou melhor resultado com o implante primário de stent do que com a estratégia com stent provisional. No grupo de stent primário a reestenose foi significativamente menor, assim como o ITB e a distância na marcha⁴⁷.

Nas doenças oclusivas da artéria femoral superficial, o índice de sucesso primário na recanalização é atualmente de 90-100% em lesões oclusivas curtas, e maiores que 70% nas lesões oclusivas longas (maiores de 5 cm). Vários dispositivos têm sido utilizados para melhorar o sucesso na recanalização⁴⁶.

A mais importante e freqüente complicação da angioplastia no segmento fêmoro-poplíteo, com ou sem o uso de stent, é a reestenose. Esta consiste em novo estreitamento da luz do vaso no local em que o procedimento foi realizado⁴⁸. Já a segunda complicação mais comum nos pacientes com uso de stent é a fratura, a qual tem sido observada freqüentemente a longo prazo⁴⁹.

1.3.2 Fisiopatologia e Mecanismo da reestenose

Há duas décadas a reestenose tem sido denominada por alguns autores como “o calcanhar de Aquiles da angioplastia”. Inúmeros pesquisadores têm tentado elucidar os mecanismos envolvidos em sua gênese com a finalidade de propor soluções para eliminá-la. Hoje existe consenso de que ela resulte de excessiva resposta reparadora do vaso ao barotrauma induzido pelo balão e/ou pelo stent⁵⁰.

Após a intervenção, a melhora da luz do vaso é devida a combinação de dois fatores: remodelamento positivo ou expansão do segmento tratado, e redução da placa subjacente⁵¹.

Quando se trata de angioplastia com balão, a recorrência da lesão é uma combinação da retração elástica inicial do vaso, da hiperplasia neointimal, e do remodelamento negativo tardio (Figura 3). Este último é o principal mecanismo responsável pela reestenose, contribuindo com até

75% da perda tardia da luz, e ocorre usualmente nos primeiros seis meses do procedimento⁵².

Os stents reduziram a reestenose ao abolirem a contração elástica inicial e o remodelamento negativo tardio. Apesar de terem reduzido a reestenose, ela ainda ocorre em aproximadamente 30% a 40% dos casos nas artérias coronárias, devido ao fato de que os stent não previnem a formação da hiperplasia intimal, que é cerca de quatro vezes maior em um segmento tratado com stent comparado ao tratado com o balão.

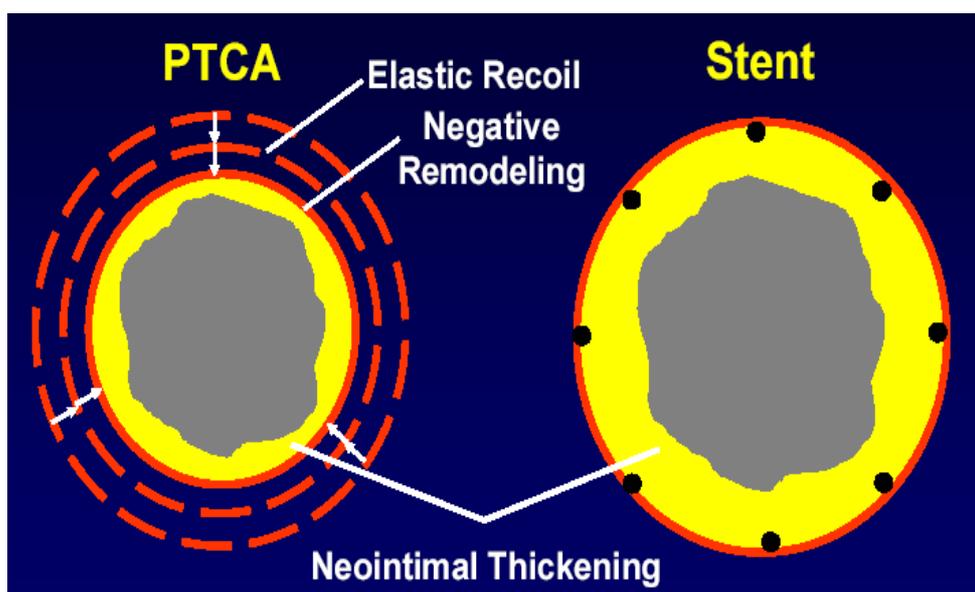


FIGURA 3 - Representação esquemática de um corte transversal da artéria coronária evidenciando os mecanismos responsáveis pela reestenose.⁵²

Para efeito de melhor compreensão, costuma-se dividir a evolução temporal do desenvolvimento da reestenose em três fases. A primeira fase (Fase I) tem início imediatamente após o trauma vascular pela angioplastia e pode durar até três dias. Com a ruptura da capa fibrosa e a exposição de

tecido subendotelial, ocorrem adesão e agregação plaquetária, com a formação de trombo branco, que pode ser responsável pela oclusão do vaso em alguns casos. Em seguida, a cascata de coagulação é ativada formando-se o trombo vermelho. A etapa seguinte ou Fase II é conhecida como fase de recrutamento e dura entre três e oito dias. Nesta etapa a superfície do trombo torna-se recoberta por uma camada de células endoteliais. A isto se segue a migração de células mononucleares a partir da corrente sanguínea, especialmente os monócitos. No interior dos tecidos estas células tornam-se ativadas e diferenciam-se em macrófagos, dando início a um processo inflamatório localizado. Citocinas e fatores de crescimento secretados no local promovem a manutenção e amplificação deste processo nos dias que se seguem. Na etapa consecutiva, a Fase III ou fase proliferativa, o trombo epitelizado é progressivamente substituído por células alfa-actina-positivas, o que as caracteriza como sendo células musculares lisas, e determina a formação de uma capa fibrosa que envolve o trombo e o substitui progressivamente. Ao mesmo tempo, uma matriz intercelular rica em proteoglicanos é secretada, tornando o tecido mais firme e resistente^{50,52}.

1.3.3 Forças Biomecânicas e fratura do stent de nitinol

A AFS tem características complexas as quais tem sido melhor entendidas e estudadas. Elas incluem: 1) Ser um dos vasos mais longos do corpo, e com dois pontos maiores de flexão; 2) Ter alguns vasos colaterais que promovem doença difusa; 3) Oclusões são mais freqüentes que

estenoses; e 4) O canal adutor (Hunter), tem fluxo dinâmico não laminar, especialmente ao caminhar. As forças exercidas nas AFSs incluem torção, compressão, extensão e flexão. Estas forças exercem stress significativo na artéria e conseqüentemente no stent e podem resultar em fratura do stent (Figura 4).

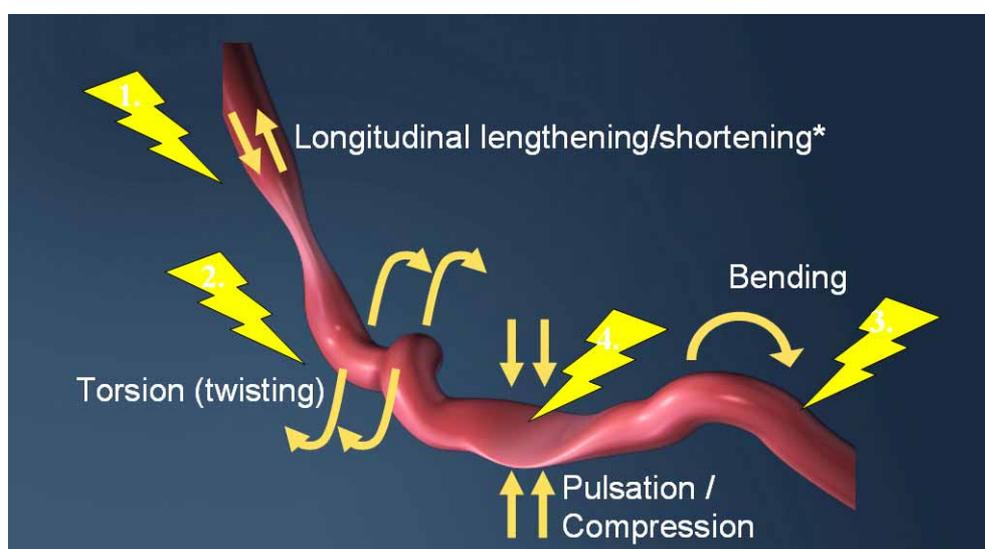


FIGURA 4 – Forças biomecânicas que levam à fratura do stent. ⁴⁶ (Adaptado de Lair, et al., 2004). Disponível em: <http://www.evtoday.com>

A incidência de fratura do stent de nitinol tem sido reportada em algumas séries de até 40%-60%. Sua incidência pode aumentar ou diminuir conforme o comprimento, o número de stents, o maior “overlapping” entre eles, e as características do material. Estudos recentes mostram um provável aumento da incidência de eventos clínicos e/ou reestenoses nos pacientes com fratura do stents ^{46,53}.

1.3.4 Medicamentos sistêmicos utilizados para inibir reestenoses

A utilização de drogas para inibir reestenoses começou logo após advento da angioplastia nos finais dos anos 70. Muitas estratégias de tratamento têm sido extensivamente estudadas com pouco sucesso⁶⁸. Estudos experimentais sugeriram que plaquetas e trombos poderiam levar a formação de células musculares lisas, um importante componente da reestenose. Como resultado, numerosos antiplaquetários e drogas anticoagulantes foram estudados com resultados decepcionantes. Subseqüentemente o rol dos antagonistas de cálcio, ácidos graxos Omega 3, drogas antilipemiantes, antiinflamatórias, esteróides, antagonistas do fator de crescimento, inibidores da enzima conversora de angiotensina, e várias drogas antiproliferativas têm sido estudadas. Apesar de muitos estudos experimentais e alguns pequenos estudos se mostrarem promissores, subsequentes estudos em larga escala, multicêntricos e randomizados têm falido em mostrar resultados positivos. Um exemplo é o estudo PRESTO. Neste estudo, 11500 pacientes foram randomizados para utilização de placebo ou tranilast, uma droga antialérgica com efeitos inibitórios em PDGF e citocinas. O resultado deste estudo multicêntrico foi retumbantemente negativo. Dos mais de 80 estudos clínicos de drogas via oral antes dos stents serem introduzidos, 16 estudos foram estudos randomizados, e destes apenas 8 estudos tiveram resultados positivos. Estes incluíam drogas como probucol, AG1-1067 (antioxidante), cilostazol, troglitazone, valsartan, pemirolast e ácido fólico, porém muito pouco destas drogas têm sido

estudadas e utilizadas após chegada dos stents farmacológicos e drogas imunossupressoras⁶⁹.

Sirolimus e Everolimus

A droga mais estudada e utilizada para evitar reestenose é o sirolimus (rapamicina) que é uma lactona macrocíclica natural, lipofílica, com atividade antibiótica e imunossupressora. Foi originalmente isolado em meados da década de 70 do *Streptomyces hygroscopicus* encontrado em uma amostra do solo da Ilha da Páscoa (a ilha é chamada de Rapa-Nui por seus nativos, motivo pela qual seu nome foi escolhido). O Rapamune® (Wyeth, Madison, NJ) foi aprovada em 1999 pela agência americana *Food and Drug Administration* (FDA) para utilização após transplante renal⁵⁵. Recentemente o everolimus (Certican®, Novartis AG, Basileia, Suíça), um novo e potente imunossupressor, análogo do sirolimus, foi aprovado também para utilização no transplante renal e cardíaco⁵⁶ (Figura 5).

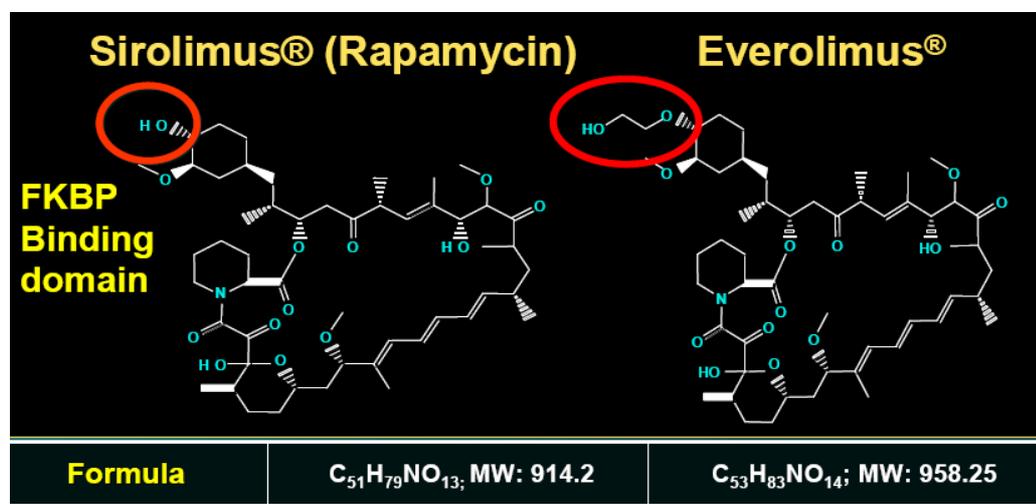


FIGURA 5. Diferenças moleculares entre o Sirolimus e Everolimus.⁵⁶

A respeito da absorção, o everolimus oral é absorvido rapidamente, com tempo médio para atingir concentração máxima ($t_{m\acute{a}x}$) de aproximadamente 1- 2 horas. O metabolismo do everolimus ocorre através da isoenzima III A4 do citocromo P450 (CYP3A4) e da glicoproteína P, sendo amplamente metabolizado por O-desmetilação e/ou hidroxilação. É possível identificar no sangue sete metabólitos principais. A maior parte da excreção é recuperada nas fezes (80%) e uma quantidade menor (5%) foi excretada na urina.

Nas células, o everolimus liga-se a imunofilina, Proteína de Ligação FK 12 (FKBP-12), para formar um complexo imunossupressor. O complexo everolimus/FKBP-12 não apresenta efeito sobre a atividade da calcineurina. Esse complexo liga-se à mTOR (Mammalian Target of Rapamycin), uma quinase regulatória importante, inibindo sua atividade. Essa inibição suprime a proliferação de células T induzida por citosinas, inibindo a progressão da fase G_1 para a fase S do ciclo celular o que impede a reestenose⁵⁵⁻⁵⁶.

A eficácia e segurança do everolimus foram comprovadas por estudos clínicos quando o medicamento foi administrado por via oral em pacientes submetidos a transplante renal ou cardíaco. As concentrações sanguíneas de everolimus são proporcionais dentro da faixa das doses de 0,25 mg a 15 mg em pacientes transplantados. Estes estudos utilizaram doses de 1,5 mg e 3 mg ao dia, prevendo a proliferação de vasculopatia pós transplante⁵⁶.

1.3.5 Redução da reestenose femoral com a utilização dos stents farmacológicos

O uso dos stents farmacológicos nas artérias coronárias, particularmente utilizando as drogas sirolimus, paclitaxel, e mais recentemente, o everolimus, se mostrou eficaz no tratamento da obstrução coronariana de acordo com estudos multicêntricos e randomizados^{57,58}.

Três estudos randomizados em artérias fêmoro-poplíteas demonstraram resultados controversos utilizando stents de nitinol e drogas imunossupressoras; Os estudos SIROCCO I e II (Sirolimus) e o estudo Zilver® PTX™ (paclitaxel).^{59,60} O estudo SIROCCO I, mostrou revascularização da lesão alvo em 0% do grupo com stent farmacológico de liberação lenta, e 5,8% no grupo controle. No estudo SIROCCO II, com reestudo angiográfico aos 6 meses, observou-se ausência de reestenose no grupo com stent farmacológico, e 7,7% no grupo controle, porém sem diferença estatística. O estudo Zilver® PTX™ mostrou patência primária aos 9 meses de 90% no grupo estudado e de 52% no grupo controle. Estes resultados se mostraram encorajadores quanto à possibilidade de se utilizar stent recoberto com fármaco na AFS, no entanto muito pouco ainda se conhece acerca dos possíveis efeitos adversos que tais tecnologias podem trazer a médio e longo prazo. Recentemente tem sido descrito na literatura o potencial desenvolvimento de aneurismas, trombozes, hipersensibilidade e mal-posicionamento do stent⁶¹.

1.3.6 Fundamentos para a redução da reestenose com o uso de everolimus via oral

Lembrando que a utilização do stent recoberto com rapamicina e everolimus foi baseada em estudos animais com droga via oral demonstrando segurança e eficácia^{62,63, 64}, a administração oral de sirolimus e everolimus em humanos tem sido proposta com vários objetivos:

- 1) tratamento mais flexível nas doses da droga e na escolha do tipo do stent;
- 2) estratégias de tratamento diferente por tempo maior de administração da droga em casos de alto risco de reestenoses, além de um efeito antiinflamatório sistêmico;
- 3) estratégias para tornar desnecessário a utilização de stent em algumas circunstâncias, como em vasos pequenos (menores de 2,5 mm de diâmetro), ou vasos longos como as artérias infrapoplíteas;
- 4) possibilidade de combinação na utilização de droga sistêmica em conjunto com stents farmacológicos; e
- 5) provável estratégia de baixo custo para a prevenção da reestenoses.

Pequenos estudos pilotos com sirolimus via oral mostraram redução de reestenoses em pacientes de alto risco⁶⁷. Além disso, dois ensaios, OSIRIS e ORBIT, randomizados com sirolimus via oral, têm demonstrado benefícios moderados na redução da reestenose^{65,66}. Apesar dos resultados positivos destes estudos utilizando sirolimus via oral, sua utilização na

prática clínica não tem sido indicada devido principalmente a alta incidência de efeitos colaterais.

Farb e col⁶³ publicaram em 2002 evidência de que o everolimus oral pode reduzir o crescimento neointimal em mais de 40% após implante de stent em modelos de reestenoses de coelhos. Por esta razão a utilização de everolimus via oral para inibir reestenoses em seres humanos tem sido proposta, porém, infelizmente, até hoje não tem sido estudada⁷⁰.

À luz destes dados decidimos conduzir o *“estudo piloto do Impacto da terapia antiproliferativa com everolimus administrado por via oral na prevenção de reestenose após implante de stent auto-expansível de nitinol para tratamento de lesões da artéria femoral superficial”*.



2 OBJETIVOS

2.1. Objetivo Primário

Avaliar se o tratamento com everolimus via oral, por 28 dias, é capaz de reduzir a porcentagem média do diâmetro da reestenose intra-stent após seis meses da angioplastia com “stent auto-expansível” de nitinol em lesões oclusivas complexas na artéria femoral superficial, quando comparado com o grupo sem administração de droga.

2.2. Objetivos Secundários

1) Segurança e tolerância:

- 1 - Incidência de eventos adversos graves relacionados ao tratamento alocado, não controlados com terapia paliativa e que precisaram descontinuar a droga.
- 2 - Complacência ao tratamento, aferida por uso > de 75% da medicação.
- 3 - Nível sérico do everolimus.

2) Eficácia:

- 1 - Reestenose angiográfica binária intra-stent aos 6 meses.
- 2 - Perda luminal tardia intra-stent aos 6 meses.
- 3 - Índice Braço-Tornozelo aos 6 meses.
- 4 - Eventos clínicos aos 12 e 24 meses (patência primária, secundária e amputação).
- 5 - Fratura do stent aos 6 meses.

3- MÉTODOS

3.1 Casuística

Foram considerados elegíveis 34 pacientes, de ambos os sexos, maiores de 18 anos, sem limite de idade, acompanhados no ambulatório do departamento de Cirurgia Vascular e Endovascular do Hospital Santa Marcelina, que apresentavam indicação clínica de revascularização da artéria femoral superficial. A inclusão de pacientes foi realizada entre abril de 2005 e maio de 2006.

3.1.1 Critérios de inclusão

- Pacientes com idade maior de 18 anos.
- DAOMI estável sintomática, com presença de claudicação limitante a menos de 100 metros, dor em repouso ou lesões isquêmicas (estágio 2b-5 de Rutherford-Becker).
- Lesão angiográfica oclusiva da artéria femoral superficial nativa, com extensão maior que 5 cm, considerada complexa (lesão grau D do TASC 2000).
- Lesão angiográfica oclusiva *de novo*, ou seja, não podendo ser lesão reestenótica.
- Escoamento arterial distal (“run-off”), apresentando, no mínimo, uma artéria infrapoplíteia permeável em todo o seu trajeto sem estenoses ou oclusões, ou duas artérias infrapoplíteas com estenoses, porém chegando até a região do maléolo.
- Consentimento informado assinado.

3.1.2 Critérios de exclusão

3.1.2.1 Clínicos

- Insuficiência renal dialítica ou creatinina sérica >2,2 mg/dl.
- Doença sistêmica potencialmente limitante da sobrevivência de seis meses ou da complacência medicamentosa, tais como neoplasias, insuficiência cardíaca ou hepática avançada.
- Doença auto-imune diagnosticada.
- Uso de medicação imunossupressora e/ou antibióticos nos últimos trinta dias
- Alergia conhecida ou outros efeitos adversos ao uso de ácido acetilsalicílico (AAS), ticlopidina, clopidogrel e anticoagulantes.
- Alergia conhecida a contraste radiológico.
- Inclusão concomitante em outro estudo.
- Recusa do paciente ou do seu representante legal em assinar o termo de consentimento.

3.1.2.2 Angiográficos

- Lesão obstrutiva documentada no setor aorto-íliaco ou da artéria femoral comum
- Dilatação aneurismática do vaso alvo a ser tratado.
- Oclusão total de artérias infrapoplíteas.
- Implante prévio de stent ipsilateral.

- Lesão oclusiva induzida por cirurgia vascular prévia ou por quaisquer outras patologias de origem (suspeita) não-aterosclerótica.
- Oclusão arterial aguda.

3.2 Desenho do estudo

Este estudo foi desenhado como ensaio de intervenção clínica, prospectivo, e randomizado. Esta investigação foi realizada de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki, tendo sido submetida e aprovada pelo Comitê Científico e de Ética em Pesquisa do Hospital Santa Marcelina e do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor – HCFMUSP). Todos os pacientes faziam acompanhamento no departamento de Cirurgia Vascular e Endovascular do Hospital Santa Marcelina. O desenho do estudo está esquematizado no fluxograma (Anexo A).

O conceito de intenção de tratar foi aplicado durante a execução do estudo e estabelecido para cada paciente após a primeira dose da medicação associada à angioplastia com sucesso. O sucesso do procedimento é definido como o aumento de diâmetro luminal de $\geq 20\%$ e estenose residual $< 50\%$ com o implante ou não do stent.

3.2.1 Randomização

Confirmada a elegibilidade do paciente para o estudo, este era consultado sobre o desejo de participar ou não da investigação. Após a exposição da finalidade da mesma, dos benefícios e riscos associados, e do esclarecimento de dúvidas, havendo concordância, o paciente assinava o formulário de consentimento antes da randomização. Eram então randomizados, por meio de envelopes selados, sendo alocados em um dos dois grupos de tratamento: receber o tratamento com everolimus por um período total de 28 dias, ou não receber.

3.2.2 Condução do procedimento

3.2.2.1 Avaliação clínica antes da intervenção percutânea

Foram coletadas amostras de sangue para as análises laboratoriais, prévio a inclusão de cada paciente para realização de testes laboratoriais no Laboratório Clínico do Hospital Santa Marcelina.

As análises laboratoriais das amostras de sangue colhidas dos pacientes foram as seguintes: hemograma, coagulograma, plaquetas, glicemia de jejum, uréia, creatinina, sódio e potássio séricos, colesterol total e frações (HDL, LDL e VLDL-C), triglicérides, hemoglobina glicosilada

(HbA1c), ácido úrico, proteína C reativa, fibrinogênio e provas de função hepática.

Todos os pacientes candidatos ao estudo eram avaliados clinicamente pelo menos 3 dias antes da intervenção, quando eram registrados sua história, exame físico, ITB, exames laboratoriais, arteriografia e obtido consentimento informado.

O esquema terapêutico consistiu na administração de 3 mg de everolimus (quatro comprimidos de 0,75 mg), via oral 2 vezes ao dia (6 mg/dia) dois dias antes e um dia antes do procedimento, e de 1,5 mg (dois comprimidos de 0,75 mg), via oral 2 vezes ao dia (3 mg/dia) no dia do procedimento e por mais 25 dias, completando então 28 dias de tratamento.

A medicação em uso era reavaliada, com a finalidade de assegurar que em todos os casos havia sido administrada a associação de antiplaquetários: AAS 100 mg/dia e clopidogrel 75 mg/dia ou ticlopidina 500 mg/dia dois dias antes do procedimento.

3.2.2.2 Medida do Índice Tornozelo Braquial (ITB)

Os equipamentos utilizados foram: doppler vascular portátil com um transdutor de 10 MHz de frequência modelo MD20, esfigmomanômetro de coluna de mercúrio com manguitos de diferentes tamanhos selecionados de

acordo com a circunferência do braço do paciente, e gel para ultrasonografia.

a. Procedimento:

1. Com o paciente sentado ou em posição ortostática, foi medida a circunferência do braço direito, no ponto médio entre o acrômio e o olécrano, para a seleção da bolsa inflável apropriada;
2. O paciente permaneceu em decúbito dorsal por no mínimo 5 minutos, antes de iniciadas as medidas de pressão. A temperatura ambiente deve ser confortável, $> 20^{\circ} \text{C}$, para evitar vasoconstrição periférica;
3. O pulso da artéria braquial, na fossa antecubital foi localizado, através da palpação digital;
4. O manguito foi colocado no braço do paciente, 2 a 3 cm acima da fossa antecubital, centralizando a bolsa inflável e ajustando o meio da bolsa sobre o pulso braquial;
5. O gel de ultra-sonografia foi aplicado sobre o pulso braquial;
6. Com o auxílio do Doppler, foi localizado o som arterial mais audível e a posição que proporcionou maior estabilidade e constância do som. É recomendado que a mão do examinador tenha um ponto de apoio sobre o braço do paciente, o que evitará que o transdutor deslize durante a insuflação do manguito. O transdutor deve ser apoiado delicadamente sobre o pulso em um ângulo que permita que os melhores sinais de velocidade sejam obtidos (45 a 60 graus);

7. Medida da pressão sistólica do braço direito: *Insuflar o manguito 20 a 30 mmHg acima do ponto de desaparecimento do ruído arterial; *Desinsuflar lentamente, cerca de 2 mmHg por segundo, para que o ponto exato no qual o fluxo é restaurado seja detectado; *O primeiro som audível durante a desinsuflação foi registrado como a pressão sistólica;

8. Medida da pressão sistólica do braço esquerdo: seguiu as mesmas recomendações descritas para o braço direito. É importante que a pressão sistólica seja aferida nos dois braços para evitar níveis sistólicos falsamente reduzidos em um dos braços, em virtude de estenose da artéria subclávia. O maior valor encontrado será utilizado para o cálculo do ITB;

9. Medir as pressões sistólicas do tornozelo direito: *Os pulsos, pedioso e tibial posterior, foram identificados por meio da palpação digital; *É fundamental ressaltar a importância de medir a pressão sistólica nas duas artérias, uma vez que diferenças são freqüentes. O maior valor encontrado foi utilizado no cálculo do ITB. Convém lembrar que, o pulso pedioso pode não ser encontrado à palpação digital. Nesta situação, deve-se primeiramente tentar localizar o pulso pedioso com o auxílio do Doppler. Quando, no entanto, o pulso não é localizado nem com o auxílio do Doppler, utilizaremos apenas a pressão sistólica da artéria tibial posterior para o cálculo do ITB. A ausência congênita do pulso tibial posterior é rara (0,18%) e a ausência de pulso nesta localização, em geral, traduz presença de DAOMI. *Medida da pressão sistólica da artéria pediosa direita: o manguito foi colocado cerca de 3 cm acima do maléolo com a bolsa inflável centralizada na direção do pulso pedioso. A seguir, após a aplicação do gel,

localizou-se o melhor som audível, insuflou-se e desinsuflou-se o manguito e anotou-se o primeiro som audível seguindo as mesmas orientações descritas para a medida braquial; *Medida da pressão sistólica da artéria tibial posterior direita: o manguito permaneceu a 3 cm do maléolo, porém foi mudado de posição, de modo a colocar a bolsa inflável centralizada na direção do pulso tibial posterior. A seguir, aplicou-se o gel, localizou-se o melhor som audível, insuflou-se e desinsuflou-se o manguito e anotou-se o primeiro som audível, seguindo as mesmas orientações descritas acima; *Medir a pressão sistólica da artéria pediosa esquerda (seguiu as orientações descritas para a artéria pediosa direita); *Medir a pressão sistólica da artéria tibial posterior esquerda (seguiu as orientações descritas para a artéria tibial posterior direita).

b. Cálculo do Índice Tornozelo-Braquial:

Em cada membro inferior foi calculado seu ITB, permitindo a detecção da DAOMI uni ou bilateral.

A maior pressão sistólica registrada nas medidas braquiais, independentemente se direita ou esquerda, foi o denominador tanto da medida do ITB direito quanto do esquerdo. O numerador foi a maior pressão do tornozelo, pediosa ou tibial posterior, correspondente ao ITB que estava sendo avaliado:

ITB direito:
$$\frac{\text{Maior pressão do tornozelo direito.}}{\text{Maior pressão do braço}}$$

ITB esquerdo:
$$\frac{\text{Maior pressão do tornozelo esquerdo.}}{\text{Maior pressão do braço}}$$

Esta forma de calcular o ITB é a recomendada pela Divisão de Padronização da Sociedade Americana de Radiologia Intervencionista⁷¹, e pela 34th Bethesda Conference⁷².

Interpretação do Índice Tornozelo-braquial:

O ponto de corte para definir o diagnóstico de DAOMI é 0,90. De modo geral são considerados normais valores entre 0,91 e 1,3, sendo que valores inferiores a 0,90, em qualquer dos membros, são compatíveis com o diagnóstico de DAOMI. Quanto menor o valor encontrado maior a gravidade da doença, e maior o risco cardiovascular. Por outro lado, valores de ITB superiores a 1,3 também são anormais e estão associados à doença aterosclerótica difusa dos vasos, com calcificação da camada média e rigidez da parede vascular, o que torna as artérias não-compressíveis durante a insuflação do manguito^{34, 29}.

3.2.2.3 Recanalização e Angioplastia femoral com o implante de stent

A recanalização e angioplastia com implante de stent auto-expansível de nitinol foi realizada em todos os pacientes no terceiro dia de tratamento

após o início da administração da medicação. O paciente era internado no dia do implante e encaminhado ao departamento de hemodinâmica onde foram colhidas amostras sanguíneas para dosagem de everolimus no grupo tratado.

Técnica do Procedimento: Após anestesia local com xylocaína a 2%, era puncionada a artéria e colocado o introdutor arterial com técnica de Seldinger modificada (via anterógrada, retrógrada, contralateral ou por punção poplítea). Heparina endovenosa era administrada em bolo, na dose de 5000 unidades, e o vaso-alvo opacificado com contraste não iônico em duas projeções ortogonais para calcular o tamanho do vaso e extensão da oclusão. A passagem inicial da oclusão foi obtida com a utilização de “road mapping” e instrumental com fios-guia hidrofílicos rígidos (p.ex. Terumo 0.035”) com a ponta levemente angulada. Um cateter diagnóstico “multipurpose” (4F ou 5F) foi utilizado para melhorar a dirigibilidade do fio guia, promovendo suporte adicional para a passagem da oclusão. Um método alternativo para a recanalização foi a angioplastia subintimal. Após a passagem da lesão a angioplastia era realizada no vaso-alvo, utilizando-se balões periféricos Pheron® Biotronik™, com diâmetro igual ao da artéria a ser tratada (ou seja, razão 1:1). Seguiu-se a liberação da prótese de acordo com a técnica padrão, utilizando stents auto-expansíveis de nitinol com diâmetro de 6 e 7 mm (1 a 2 mm maior que o vaso de referência). Foi permitido um número limitado de três stents por paciente. Conforme resultado angiográfico após implante de stent, foi realizado pós-dilatação

com o mesmo balão inicial e pressões menores a 12 atm, por um período de 30 segundos a 2 minutos. O procedimento era encerrado quando atingidos os critérios de sucesso do procedimento (ver seção 3.2). Era então realizado novo estudo angiográfico em duas projeções ortogonais, sendo retirado o introdutor imediatamente após do procedimento (Anexo B).

Os casos nos quais o implante do stent não ocorreu no momento do procedimento resultaram em inclusão do paciente desde que o procedimento tenha sido realizado com sucesso, conforme previamente estabelecido, tendo-se seguido o conceito de intenção de tratamento. Chegando à unidade de internação, o paciente era mantido em repouso absoluto por seis horas após o procedimento, e foram submetidos a cálculo do ITB entre 12 a 18 horas após o procedimento. Os pacientes que não apresentassem queixas, dor isquêmica de membros inferiores, ou diminuição do ITB, estavam aptos para receber alta hospitalar no dia seguinte após do procedimento. Alguns pacientes precisaram de debridamento cirúrgico nos dias seguintes a angioplastia, motivo pelos quais permaneceram internados. No momento da alta, os pacientes eram orientados a manter a medicação em estudo, assim como o clopidogrel ou ticlopidina por 24 semanas, e AAS indefinidamente.

3.2.2.4 Acompanhamento após a alta hospitalar

O acompanhamento clínico foi realizado exclusivamente no ambulatório do Hospital Santa Marcelina. Todos os pacientes foram seguidos clinicamente por meio de consultas médicas realizadas na primeira

semana e após 1, 3, 6 e 12 meses do procedimento, visando observar a ocorrência de eventos, aderência ao tratamento, e os possíveis efeitos colaterais em cada grupo. Foi avaliado o índice tornozelo braquial em cada consulta. No mês 18 e 24 todos os pacientes foram seguidos clinicamente por meio de contato médico, visando observar a ocorrência de eventos clínicos.

Os pacientes foram seguidos após o procedimento e avaliados por meio de eco-color doppler para definir grau de reestenose nos períodos de 1, 3, 6 e 12 meses. Em caso evidência de reestenose, o estudo angiográfico foi realizado antes do sexto mês.

Investigação Laboratorial: Foram coletadas amostras de sangue para as análises laboratoriais, após um e seis meses do início do tratamento com everolimus ou placebo, no Laboratório do Hospital Santa Marcelina. As análises laboratoriais das amostras de sangue colhidas dos pacientes foram as seguintes: dosagem sérica do everolimus (grupo everolimus), hemograma, coagulograma, plaquetas, glicemia de jejum, uréia, creatinina, sódio e potássio séricos, colesterol total e frações (HDL, LDL e VLDL-C), triglicérides, hemoglobina glicosilada (HbA1c), ácido úrico, proteína C reativa, fibrinogênio e provas de função hepática.

Antiagregantes plaquetários foram utilizados conforme a prática corrente para pacientes submetidos à angioplastia periférica ou coronária com stent e incluíram o uso de clopidogrel 75 mg ao dia por no mínimo 28

dias, recomendando o uso por 3 a 6 meses (quando não disponível, foi utilizada a ticlopidina 250mg a cada 12 horas pelo mesmo período de tempo), e aspirina 100 mg ao dia por via oral, por tempo indeterminado.⁷³ Foram utilizadas medicações hipolipemiantes sempre que houvesse indicação segundo os critérios do “National Cholesterol Education Program” (NCEP III)⁷⁴ e da III Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias⁷⁵. O everolimus no grupo tratado foi mantido por 25 dias após a angioplastia na doses de 3 mg ao dia.

Fluoroscopia e fratura do stent: Após seis meses foi realizado fluoroscopia durante o estudo angiográfico para a detecção da presença de fratura do stent. Foi realizado o estudo em duas diferentes projeções. Em caso de fratura, estas foram classificadas de acordo com a classificação publicada por Rocha-Singh em 4 tipos^{54,49} (Figura 6).

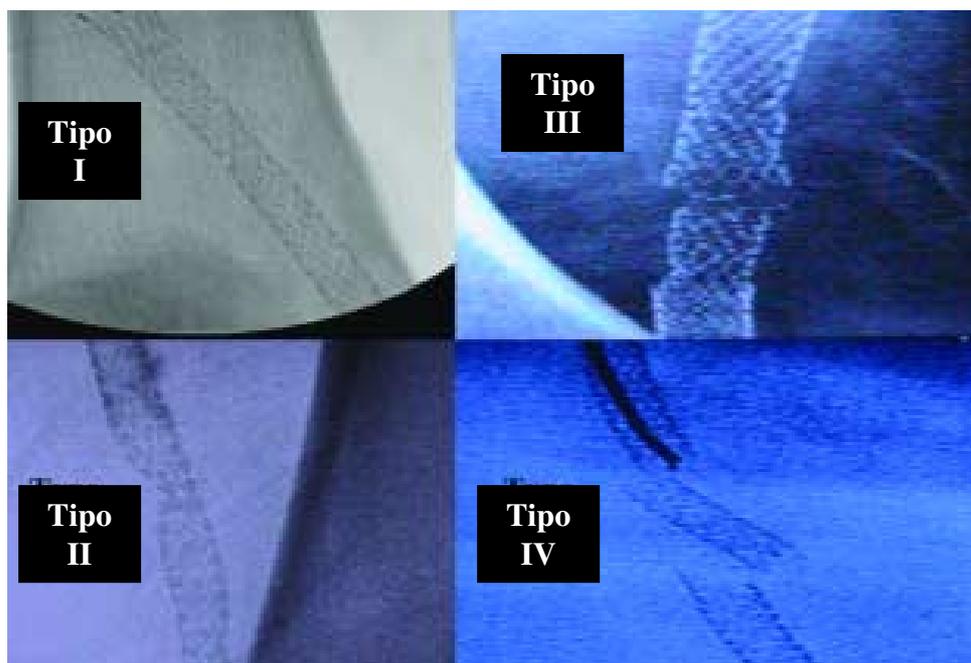


FIGURA 6. Classificação das fraturas do stent de Nitinol.
Adaptado de Allien et al.⁴⁹

- Tipo I = Fratura única de um sítio da estrutura.
- Tipo II = Fraturas múltiplas que podem ocorrer em vários sítios.
- Tipo III = Fraturas múltiplas que tem como resultado uma fratura transversa linear completa.
- Tipo IV = Fratura linear tipo III com deslocamento do stent.

3.2.3 Características dos balões e stents empregados no estudo

3.2.3.1 Balão Pheron® Biotronik™

Foram utilizados os balões Pheron® da empresa Biotronik, montados em um sistema de liberação 5 Fr 0.035" por 120 cm, "over-the-wire". São fabricados em polímero semicristalino, o qual ajudam na dilatação de lesões calcificadas através de alta pressão de ruptura de no máximo 15 bar em todos os balões, com baixo risco de "kink" (dobra). Seu design permite rápida insuflação e desinsuflação do balão através da haste de dois lumens,

tem ponta curta com acabamento cônico. O revestimento do balão tipo “Patchwork” melhora a navegabilidade e ao mesmo tempo auxilia na insuflação do balão. As medidas utilizadas foram 5, 6 e 7 mm por 60, 80 e 100 mm de comprimento (Figura 7).

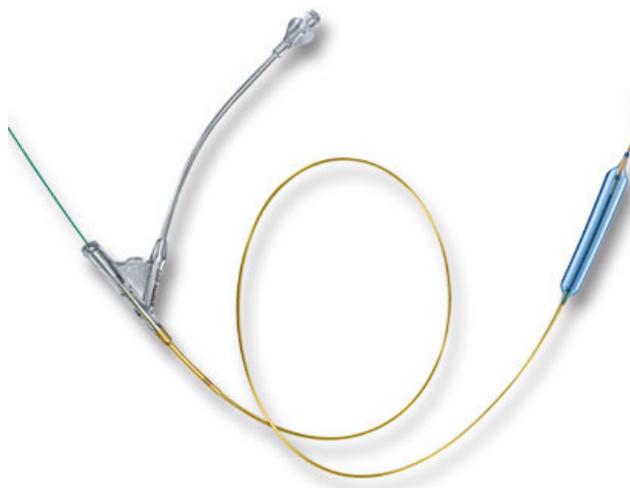


FIGURA 7– Imagem do Balão Pheron® Biotonik™.
Disponível em: www.biotronik.com.br

3.2.3.2 Stent PROTÉGÉ GPS™ Ev3

As próteses utilizadas foram os stents periféricos PROTÉGÉ GPS™, Sistema Auto-expansível de nitinol (liga de níquel-titânio) da empresa Ev3. O stent é implantado permanentemente. Estes stents são cortados a laser a partir de tubos de nitinol em um desenho de célula aberta, e pré-montado em um sistema de liberação 6 F, 0.035" por 120 cm, “over-the-wire”. Os diâmetros utilizados foram de 6 e 7 mm com um comprimento de 60, 80, 120 e 150 mm.

Principais características do stent (Figura 8):

1. Desenhado com marcas radiopacas de Tantalum GPS proximais e distais.
2. EX.P.R.T.™ Deployment System, o qual evita a liberação ou “jumping”.
3. Desenho do stent flexível e com boa força radial, sem picos nas bordas diminuindo a irritação e dano do lumen durante o implante.

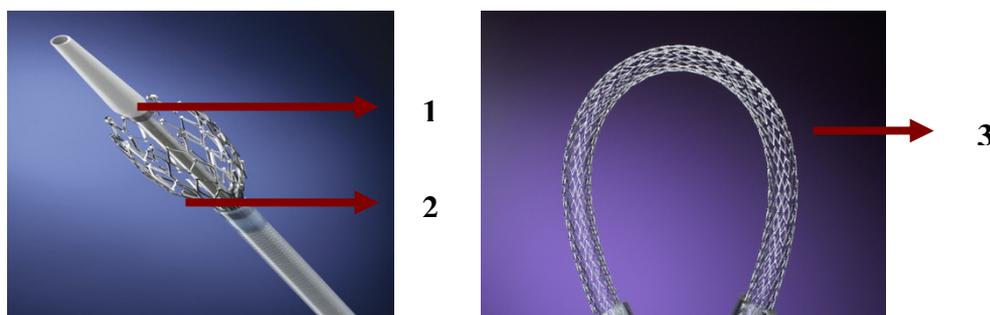


FIGURA 8- Principais características PROTÉGÉ GPS™ (Adaptado de Peripheral Stents Systems). Disponível em: www.ev3.net

3.2.4 Análise angiográfica quantitativa

Os parâmetros angiográficos foram aferidos após o procedimento e comparados em três momentos distintos: 1 – antes da recanalização; 2 – resultado imediato após o implante do stent; 3 – estudo tardio após seis meses. A angiografia coronária quantitativa (ACQ) foi executada utilizando a metodologia automatizada (Cardiovascular Angiography Analysis System - CAAS II, versão CVA 5v 2.0.1; Pie Medical Imaging, Maastricht, Holanda), e

em todos os casos realizada por um especialista alheio ao processo de randomização.

Todos os angiogramas obedeciam às regras já estabelecidas, ou seja, cateter filmado sem contraste, uso de diafragmas de filmagem idênticos e ausência de movimentação da mesa de exames. Os angiogramas eram arquivados em CD-ROM. Na angiografia tardia foram analisadas as mesmas projeções. A mensuração foi iniciada com a calibração do equipamento, utilizando-se como referência o cateter-guia, sem contraste em seu interior. O sistema realizava então a detecção automática das bordas da artéria, baseando-se na variação da intensidade do brilho da luz no interior do vaso (Figura 9).

Eram avaliados os seguintes dados quantitativos, obtidos diretamente, ou derivados das medidas diretas, por meio da aplicação de fórmulas matemáticas:

1. Considerou-se como *diâmetro luminal mínimo* (DLM) a distância entre as duas bordas da lesão em uma linha perpendicular à linha central, no local de obstrução mais severa, sendo mensurada na projeção onde se observa o maior grau de obstrução.
2. *Diâmetro de referência* (DR) é a estimativa em milímetros do diâmetro do vaso calculado de forma automática, por interpolação, tomando como base os diâmetros normais antes e após a lesão ateromatosa em análise.

3. *Extensão da lesão* é definida como a distância em milímetros entre os limites tidos como isentos de ateromatose.
4. A *porcentagem de estenose* (%EST) é definida pela razão entre o DLM e o diâmetro de referência. Pode ser calculada pela fórmula:

$$\%EST = [(DR - DLM) / DR] \times 100.$$

Define-se como *ganho agudo absoluto*, a medida em milímetros do aumento de diâmetro luminal logo após o procedimento;

$$GA = DLM_{\text{pós}} - DLM_{\text{pré}}$$

5. *Perda tardia* é a medida em milímetros da diferença de diâmetro máximo no local submetido à angioplastia logo após o procedimento e a medida no mesmo ponto após seis meses;

$$PT = DLM_{\text{pós}} - DLM_{\text{tardio}}$$

6. *Ganho líquido* é a diferença entre o DLM antes da angioplastia e no estudo tardio.
7. *Reestenose binária* analisada como variável categórica foi definida pela presença de mais de 50% de estreitamento do diâmetro vascular no local dilatado com sucesso, observado no estudo de seguimento.

As medidas se referem à extensão total do stent implantado exclusivamente dentro do stent (intra-stent), não foram consideradas as bordas nas análises. O DLM pré foi 0 em todos os casos.

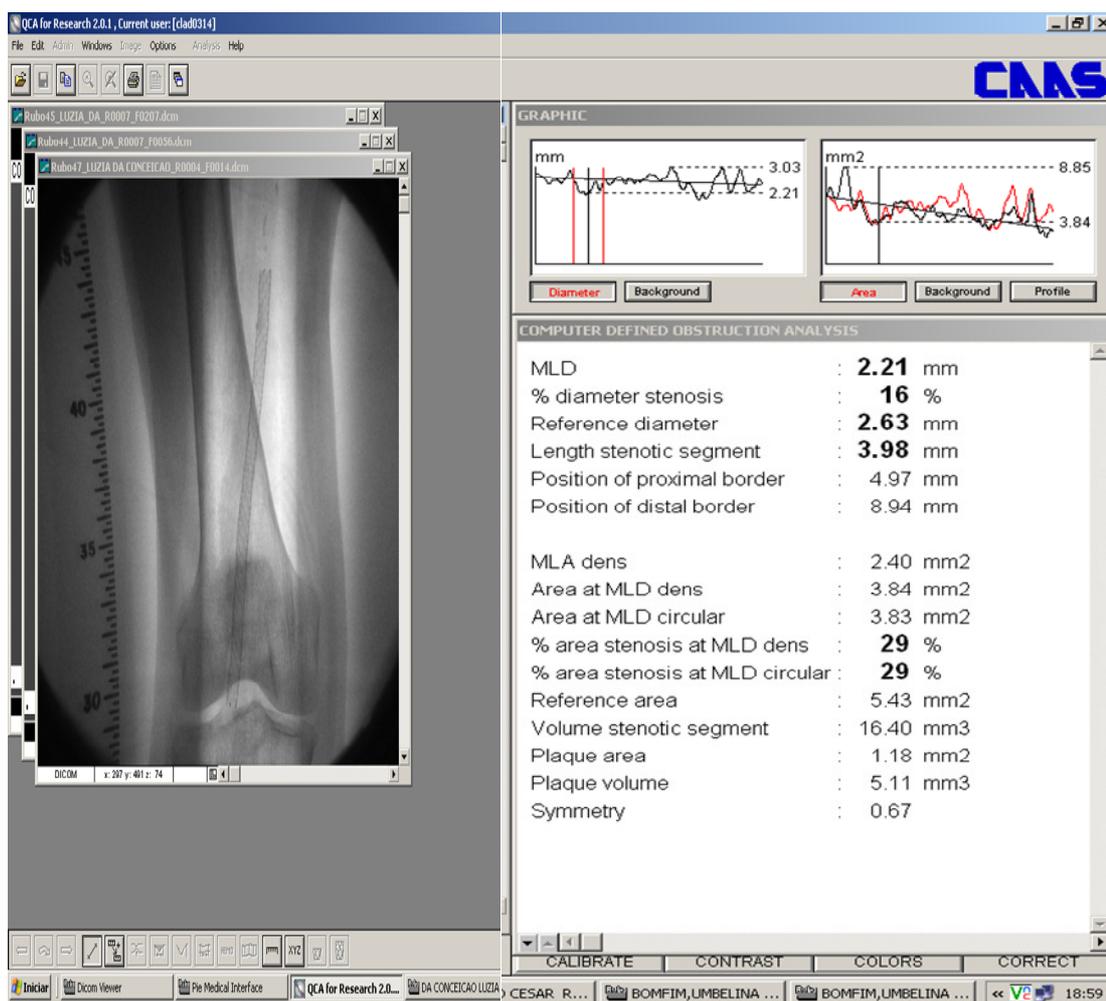


FIGURA 9- Esquematização da Angiografia Quantitativa Off-line

3.2.5 Definições

Sucesso

Definido como o implante com sucesso do stent na lesão-alvo, com a obtenção de estenose residual menor que 30% ao final do procedimento (análise visual).

Trombose do stent

Qualquer evento agudo isquêmico ou subagudo, pós-implante, acompanhado da verificação angiográfica da oclusão trombótica do stent e/ou a ausência aguda de fluxo (no Doppler) ou pulso com isquemia.

Reestenose angiográfica

Demonstração angiográfica de lesão maior ou igual a 50%, no local previamente tratado, na angiografia de controle tardio.

Eventos clínicos maiores

Definidos como óbito, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral não-fatal e revascularização do vaso-alvo por intervenção percutânea ou cirúrgica, durante o acompanhamento clínico no primeiro e segundo ano de evolução.

Revascularização do vaso-alvo

Realização de novo procedimento de revascularização, percutâneo ou cirúrgico, no vaso-alvo, para o tratamento de reestenose ou oclusão associada à presença de sintomas ou às provas detectoras de reestenoses (Doppler e angiografia).

Patência primária

Definida como a continuidade do sucesso primário sem reestenoses e livre de reintervenções.

Patência primária assistida

Realização de uma ou várias reintervenções na presença de estenoses do stent, com a presença de sucesso ao final do procedimento (recuperação antes de oclusão).

Patência secundária

Nova reintervenção ou tratamento cirúrgico em pacientes com oclusão do stent.

3.2.6 Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas em tabelas contendo freqüências absolutas (n) e relativas (%) e comparadas com o teste do qui-quadrado. As variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio-

padrão e foram analisadas pelo teste t de Student para amostras independentes. Os dados não paramétricos do tempo de seguimento comparando ambos os grupos foram analisados pelo método GLM (General Linear Model). A análise estatística foi realizada com o programa estatístico SPSS versão 13.0 (SPSS Inc). Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

3.2.7 Determinação do tamanho da amostra

Um cálculo do tamanho da amostra de 14 pacientes em cada grupo foi realizado assumindo-se que teriam 80% de poder para detectar a diferença em média de 20% do diâmetro de estenose (a diferença entre o grupo com stent e placebo com média de 40% do diâmetro de estenose, e o grupo de stent com everolimus via oral com 20% do diâmetro de estenose), assumindo que o desvio padrão comum é 20% do diâmetro de estenose usando o t teste do grupo 2, sendo considerado 0,05 como nível de significância. Esta diferença esperada foi de acordo com dados publicados previamente no estudo SIROCCO⁵⁹. Todos os dados deste estudo piloto foram analisados pelo princípio da “intenção de tratar”.

4- RESULTADOS

4.1 Características demográficas e clínicas

Trinta e quatro pacientes foram incluídos no estudo, entre abril de 2005 e maio de 2006.

A idade média foi $65,56 \pm 9,73$ anos. Todos os pacientes apresentavam ao menos um dos fatores de risco clássicos estudados. O mais prevalente fator de risco na amostra estudada foi dislipidemia (79,4%), seguida por hipertensão arterial sistêmica (73,5%), tabagismo ou ex-tabagismo (70,6%), Diabetes Mellitus (47,1%), história familiar positiva para doença isquêmica do coração (38,2%) e acidente vascular cerebral (11,8%). Destaca-se a alta prevalência de fatores de risco por paciente (Tabela 4).

TABELA 4. Número de fatores de risco na população estudada.

No. Fatores	No. Pacientes	Porcentagem
1	5	14,7
2	4	11,8
3	9	26,5
4	12	35,3
5	3	8,8
6	1	2,9

O grupo que não recebeu medicação (Grupo Controle) foi constituído por 19 pacientes, sendo 9 (47,4%) do sexo masculino e idade média de , $66,74 \pm 9,05$ anos.

O grupo que recebeu everolimus via oral (Grupo Everolimus) foi constituído por 15 pacientes, sendo 9 (60%) do sexo masculino e idade média de $64,07 \pm 10,66$ anos.

As características demográficas e prevalência dos fatores de risco estão representadas na Tabela 5. Não foram observadas diferenças entre os grupos quanto às variáveis analisadas, à exceção de maior prevalência de intervenção percutânea prévia.

TABELA 5. Distribuição das variáveis demográficas e dos fatores de risco para doença vascular periférica nos grupos

DADOS CLÍNICOS	Grupo Controle (n=19)	Grupo Everolimus (n=15)	P
Idade em anos (média)	66,74 ± 9,05	64,07± 10,66	0,44
Sexo masculino, n (%)	9 (47,4)	9 (60)	0,46
Índice de Massa Corpórea, n (%)	25,94±3,29	24,52±3,95	0,28
História familiar de Doença Coronária, n (%)	5 (26,32)	8 (53,33)	0,1
Hipertensão arterial, n (%)	12 (63,16)	13 (86,67)	0,12
Dislipidemia, n (%)	13 (68,42)	14 (93,3)	0,74
Diabetes Mellitus, n (%)	8 (42,11)	8 (53,33)	0,51
Tabagismo atual/prévio, n (%)	13 (68,42)	11 (73,33)	0,75
Acidente vascular cerebral, n (%)	1 (5,26)	3 (20)	0,18
Infarto do miocárdio prévio, n (%)	2 (10,5)	2 (13,3)	0,80
Intervenção coronária percutânea prévia, n (%)	0 (0)	1 (6,66)	0,25
Cirurgia de revascularização prévia, n (%)	0 (0)	1 (6,66)	0,25
Intervenção vascular percutânea prévia, n (%)	0 (0)	4 (26,64)	0,02
Cirurgia vascular prévia, n (%)	5 (26,31)	3 (20)	0,67
Classificação de Rutherford 5-6, n (%)	11 (57,89)	10 (66,66)	0,60
Índice tornozelo Braquial ITB (média)	0,58±0,13	0,61±0,09	0,39

4.2 Aspectos angiográficos

Na Tabela 6 estão discriminados dados angiográficos, que também não se mostraram diferentes do ponto de vista estatístico entre os grupos. A grande maioria dos pacientes apresentava lesões calcificadas. Quanto à

distribuição de freqüência da artéria tratada, extensões, tipo de lesão e localização, não se diferiram os grupos, demonstrando as semelhanças dos dados angiográficos pré-procedimento entre os dois grupos à exceção de maior prevalência de lesões da AFS distal e poplítea proximal.

4.3 Características técnicas do procedimento

Todas as intervenções foram realizadas via femoral anterógrada, contralateral ou poplítea, utilizando-se cateteres-guia 6 ou 7 French. As lesões foram pré-dilatadas em todos os pacientes com relação 1:1 de acordo com o tamanho do vaso, antes do implante das próteses. O número de stents, bem como, o seu comprimento e diâmetro de referência do vaso pré-intervenção apresentaram valores muito similares e não diferiram estatisticamente entre os grupos.

O resultado angiográfico imediatamente após o procedimento foi similar nos dois grupos. O sucesso na recanalização e angiográfico foi obtido na totalidade dos casos em ambas as coortes. O tempo do procedimento e utilização de contraste foi também similar nos dois grupos (Tabela 6).

Todos os pacientes alocados para o tratamento com everolimus receberam a dose planejada do fármaco antes do procedimento.

TABELA 6 . Distribuição das variáveis angiográficas nos grupos.

VARIÁVEIS ANGIOGRÁFICAS	Grupo Controle (n=19)	Grupo Everolimus (n=15)	P
Artéria femoral tratada- Esquerda, n (%)	10 (52,63)	8 (53,33)	0,96
Punção Anterógrada, n (%)	11 (58)	7 (47)	0,51
Punção Contralateral, n (%)	7 (37)	7 (47)	0,56
Punção poplítea, n (%)	1 (5,26)	1 (6,67)	0,86
Tipo de lesão ostial, n (%)	1 (5,26)	1 (6,67)	0,86
Lesão a tratar calcificada, n (%)	10 (52,63)	8 (53,33)	0,96
Número de artérias distais	1,71±1,07	1,85±0,88	0,68
Boa Circulação colateral (grau 2-3)	17 (89,5)	14 (93,3)	0,69
Número de stents implantados por AFS	1,32±0,9	1,3±0,6	0,64
Lesão da AFS e poplítea proximal, n (%)	2 (10.5)	7 (46.62)	0.01
Tempo do procedimento em minutos	81,2 ± 31,00	97,5 ± 42,3	0,20
Quantidade de contraste em mililitros	163,70±64	153,3±46,7	0,60
Comprimento da lesão	83,14±39	105±33,8	0,16
Comprimento dos stents	137,71±65,3	177,22±93,4	0,22

4.4 Evolução clínica inicial e tardia

O acompanhamento clínico até o final do primeiro e segundo ano foi obtido em 100% dos pacientes. Não houve diferença entre os grupos em relação a eventos clínicos (Tabela 7). Não foi observada diferença ao longo de 24 meses em relação a patência primária, primária assistida e secundária (Tabela 8).

O nível sérico de everolimus foi determinado quantitativamente em sangue total no grupo everolimus por imunoenálise de polarização de fluorescência (sistema de análise INNOFLUOR® CERTICAN®). O nível

sérico no dia do procedimento foi de 7,86 ng/dl, e no último dia do tratamento (dia 28) foi de 5,76 ng/dl.

Tabela 7. Eventos Clínicos nos grupos

Procedimento a 30 dias	Controle (n=19)	Everolimus (n=15)	
•Morte, AVC, Infarto do miocárdio	0	0	P= NS
•Amputação	1	0	
•Embolização distal	2	4	
•Revascularização cirúrgica emergência	1	1	
•Transfusão	1	0	
12-24 Meses			
•Morte	2	1	P= NS
•AVC, Infarto do miocárdio	0	1	
•Amputação	4	3	
•Re- Intervenção	6	6	

Tabela 8. Patência primária, primária assistida e secundária.

Eventos Clínicos 24 meses	Grupo Controle (n=19)	Grupo Everolimus (n=15)	P
Patência Primária, n (%)	8 (42)	4 (27)	0,34
Patência Primária Assistida, n (%)	14 (74)	11 (73)	0,98
Patência Secundária, n (%)	15 (79)	11 (73)	0,70

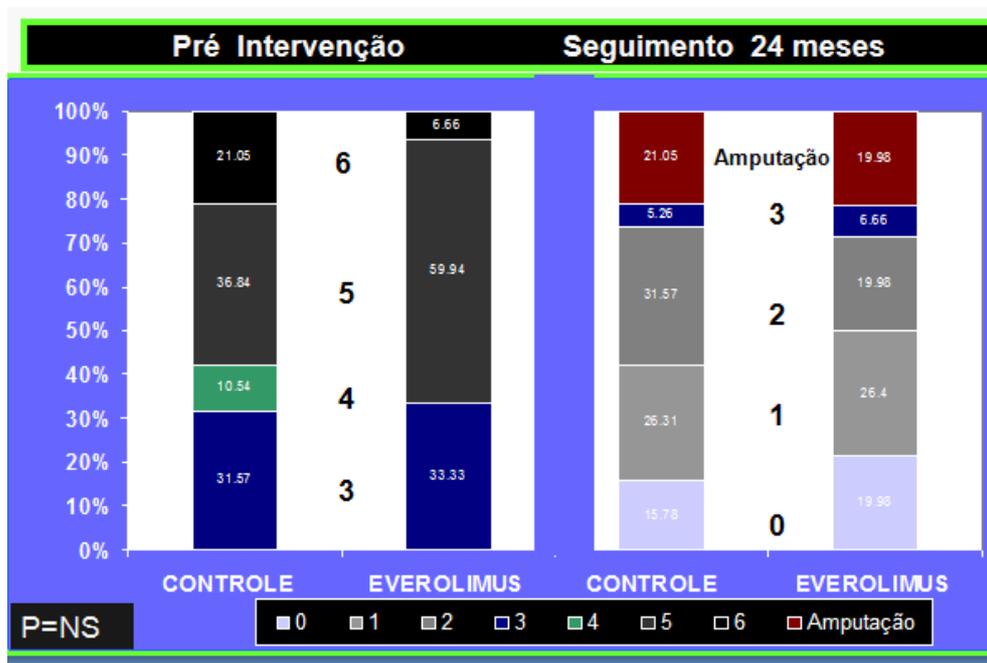
Não foram observados efeitos colaterais graves em ambos os grupos. No grupo controle, cinco pacientes (26,31%) relataram efeitos colaterais leves e moderados; no grupo everolimus foram relatados eventos leves e moderados em sete pacientes (46,66%) (Tabela 9). Após 23 dias do início da medicação no grupo everolimus apenas um paciente suspendeu a medicação por prurido (6,66%). Quatorze pacientes (93,3%) tomaram a dose planejada até o fim do tratamento.

TABELA 9. Efeitos colaterais leves e moderados nos grupos

SINTOMAS	Controle (n=19)	Everolimus (n=15)
Dor Abdominal	0	1
Náuseas e vômito	1	3
Úlceras orais	0	0
Diarréia	0	1
Pneumonia	0	0
Infecção Respiratória	0	1
Infecção Urinária	0	0
Perda de peso	2	0
Erupções Cutâneas	2	1
Leucopenia	0	0
TOTAL ,n (%)	5 (26,31)	7 (46,66)

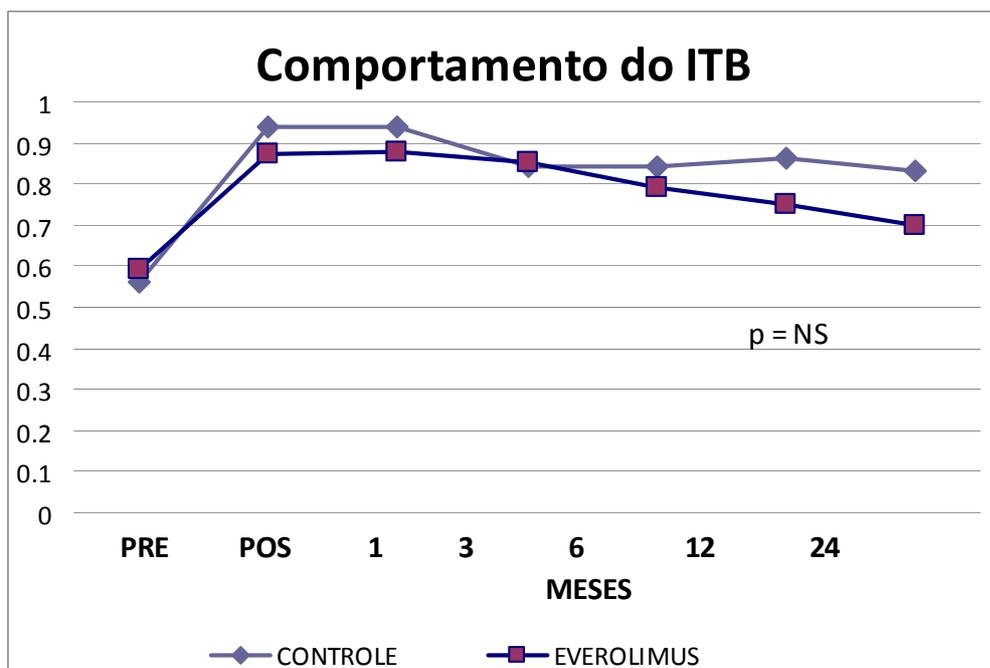
Não houve diferença entre os grupos em relação ao estágio de Rutherford ou ocorrência de amputação no seguimento de 24 meses (Gráfico 1).

GRÁFICO 1. Estágio de Rutherford no seguimento de 24 meses.



Não houve diferença entre os grupos em relação ao ITB no seguimento de 24 meses (Gráfico 2).

GRÁFICO 2. ITB no seguimento de 24 meses.



4.5 Análise da angiografia quantitativa

Os dados angiográficos na avaliação aos seis meses de evolução foram obtidos em 25 dos 34 pacientes incluídos (73,5%), sendo 15 do grupo controle e 10 do grupo everolimus. Oito pacientes não foram reestudados pelas razões descritas a seguir. Quatro pacientes do Grupo Everolimus onde ocorreram: dois casos de amputação; uma cirurgia com enxerto fêmoro-poplíteo; e um paciente que recusou estudo angiográfico (assintomático). No Grupo controle também quatro pacientes: uma amputação; duas cirurgias com enxerto fêmoro-poplíteo; e um óbito por insuficiência cardíaca congestiva.

As angiografias obtidas durante a intervenção e na avaliação angiográfica após os seis meses foram analisados off-line e comparados por pessoal diferente do que realizou o procedimento, com os dados obtidos pré-angioplastia, imediatamente após, e tardio (arteriografia controle). Os resultados da análise angiográfica quantitativa estão descritos na tabela 10.

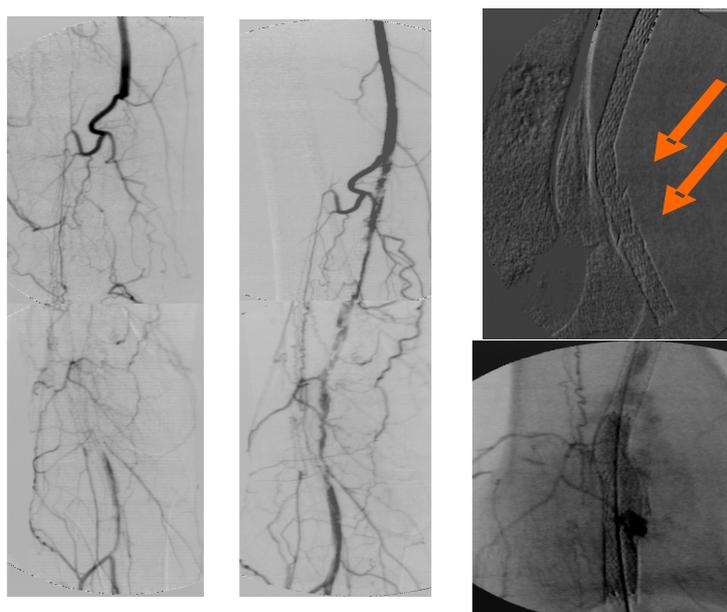
Tabela 10 - Análise angiográfica quantitativa

Análise Angiográfica 6 meses	Grupo Controle (n=15)	Grupo Everolimus (n=10)	P
Ganho agudo (mm)	3,45±0,71	3,44±0,56	0,96
Diâmetro de referência pré (mm)	4,03±0,88	4,5±0,76	0,19
Diâmetro luminal mínimo pós (mm)	3,45±0,71	3,44±0,56	0,96
Porcentagem de estenose pós (mm)	13,81±11,3%	21,9±14,9%	0,13
Diâmetro luminal mínimo tardio (mm)	2,17±0,85	2,41±1,27	0,58
Porcentagem de estenose tardio	44,54±22,7%	46,89±26,75%	0,81
Perda luminal tardia (mm)	1,33±0,93	1,07±1,23	0,56
Índice de perda luminal (%)	37±26,7	31±36,1	0,62
Fratura do Stent	35,7%	70%	0,09

A porcentagem média do diâmetro das reestenoses aos seis meses, objetivo primário do estudo, foi de 46,9% no grupo tratado com everolimus e de 44,5% no grupo que não recebeu a medicação ($p=0,81$). As variáveis que avaliam as mudanças na luz arterial não mostraram diferenças entre os pacientes tratados ou não com everolimus.

A fluoroscopia realizada durante a angiografia no seguimento de 6 meses em 22 pacientes detectou fratura do stent em 11 pacientes (50%). A fratura foi associada a fatores de risco cardiovascular conhecidos, e uma pontuação maior de fator de risco (3,6 vs 2,5, $p = 0,03$). Por outro lado, de 7 pacientes com fratura 5 apresentarão reestenose (83,3%), versus 5 pacientes com reestenoses de 15 pacientes sem fratura (33,3%), ($p = 0,02$). Além disso, na amostra global de análise, não foi observada associação no que diz respeito à sobreposição do stent “overlapping” e fratura. Exceto nos pacientes que apresentaram fratura tipo III da classificação de Rocha-Singh, onde foi observada uma significativa relação “overlapping” e fratura ($p=0,006$).

FIGURA 10. Oclusão Aguda após Fratura do stent Tipo III.



5- DISCUSSÃO

5.1 Considerações relacionadas ao protocolo de estudo

5.1.1 Oclusões da artéria femoral Superficial

Foram incluídos neste estudo somente os portadores de oclusões crônicas complexas da artéria femoral superficial, as quais representam a afecção mais freqüente em pacientes com estenoses de artérias periféricas. Por outro lado, poucos estudos anteriores têm pesquisado o tratamento endovascular com stent em oclusões da artéria femoral (Tabela 3). Diferente de alguns estudos recentes, utilizando stent de nitinol como o SIROCCO I, SIROCCO II, Zilver® PTX™, BLASTER, RESILIENT, MELOPEE e ASSESS^{59,60,76,77,78,79,80}, que tem relatado apenas 40 a 60% dos pacientes estudados com oclusão crônica da artéria femoral, este estudo piloto é o primeiro a reportar uma casuística de 100% de pacientes com oclusões complexas da artéria femoral implantando stent de nitinol.

Ao início deste estudo a TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC 2000)⁸¹ recomendava o tratamento cirúrgico como sendo de primeira escolha em pacientes com oclusão da artéria femoral (TASC D). Isto devido a baixa patência da angioplastia com balão, isolada ou associada a implante de stent, anteriormente à utilização de novos stents de nitinol, e também devido ao precedente da possibilidade de não transposição do fio guia através da lesão, reportada em até 20% dos casos. Recentemente, uma

nova versão da classificação do TASC (2007)³, contendo novas sugestões, coloca a terapia endovascular como uma opção a pacientes com alto risco de mortalidade operatória, em casos de estenoses ou oclusões múltiplas maiores que 15 cm de comprimento, com ou sem calcificação, e em estenoses ou oclusões recorrentes após tratamento endovascular da artéria femoral (TASC C). Considera ainda a cirurgia como o tratamento de primeira escolha nos casos de oclusão total crônica de artérias femoral comum ou femoral superficial maior que 20 cm de comprimento, envolvendo a artéria poplítea e oclusão crônica total de artéria poplítea e trifurcação distal proximal (novo TASC D). Tais mudanças feitas na classificação do TASC foram logradas graças à melhora da patência reportada após a utilização de stent de nitinol, inclusive em lesões complexas⁸².

5.1.2 Everolimus via oral em estudos clínicos

Atualmente, após utilização freqüente de stents farmacológicos na árvore coronária com uma diminuição significativa da proliferação neointimal, e das observações da evolução em longo prazo, da primeira série de pacientes tratados há mais de quatro anos, acredita-se que o stent farmacológico tenha um número potencial de vantagens, entre elas, uma liberação local sem toxicidade sistêmica ou do vaso. No entanto, várias publicações levantam preocupações sobre a segurança em longo prazo dos stents farmacológicos, especialmente com a emergente preocupação das trombooses tardias observadas em pacientes com contra-indicação a médio e

longo prazo da utilização de antiagregantes plaquetários^{57,58}. Alguns autores acreditam ainda que uma droga via oral altamente efetiva para inibir reestenoses como terapia adjunta, poderia dar mais flexibilidade na escolha do tipo do stent, além de ser utilizada em casos de alto risco de reestenoses, e poderia evitar a necessidade do implante de stent em algumas circunstâncias, como em vasos muito pequenos, e em pacientes com cirurgias programadas a curto prazo. Além disso, abre-se também a possibilidade de mistura da utilização de droga sistêmica adjunto aos stents farmacológicos^{68,69,70}.

Em paralelo, com a introdução na prática clínica dos stents farmacológicos nos últimos sete anos, foram publicados sete estudos clínicos visando avaliar o papel potencial da terapia oral com sirolimus na prevenção da reestenose coronária após implante de stent farmacológico; sendo realizados quatro estudos observacionais^{67,83,84,86}, e três estudos clínicos randomizados^{65,66,85} durante estes anos, embora com resultados controversos. Várias considerações importantes foram observadas⁸⁶:

- 1) Os resultados da terapia sistêmica são melhores quando a droga é utilizada antes do procedimento.
- 2) A medicação pode ser administrada por apenas 14 dias após da angioplastia.
- 3) Os efeitos colaterais foram observados em 25% dos pacientes e foram completamente aliviados após a descontinuação da droga.

4) A perda tardia e reestenose angiográfica estão fortemente relacionadas com concentração sanguínea do sirolimus durante a primeira semana de tratamento.

O stent farmacológico com everolimus tem demonstrado ser seguro e altamente eficaz na redução da hiperplasia neointimal intra-stent e reestenose^{88,89}. Da mesma forma, nos estudos em animais recentemente publicados (em coelhos), o everolimus via oral tem mostrado ser eficaz na prevenção da reestenose intra-stent quando utilizado a medicação antes da intervenção e durante os 28 dias seguintes à intervenção.^{63,64} Em humanos, um estudo em pacientes com transplante cardíaco foi a única publicação que avaliou duas estratégias de administração do everolimus, de 3,0 mg/dia e 1,5/dia, mostrando uma redução das taxas de incidência e gravidade da vasculopatia no enxerto do paciente transplantado nas dosagem de 3,0 mg/dia⁵⁶.

O presente estudo piloto é o primeiro a utilizar um esquema terapêutico para inibir reestenoses de stent em pacientes medicados com everolimus via oral. O esquema terapêutico escolhido foi de 6 mg/dia dois dias antes, e um dia antes do procedimento, e de 3 mg/dia, no dia do procedimento e por mais 25 dias, completando então 28 dias de tratamento. Assim, as doses da medicação foram escolhidas com base na dosagem máxima utilizada nos estudos de pacientes submetidos a transplante renal e cardíaco de 3 mg ao dia⁵⁶. Similarmente, o esquema terapêutico de ataque

com drogas antiproliferativas em doses altas foi proposto e validado inicialmente no estudo OSIRIS⁶⁵, com o uso de sirolimus via oral e também validado nos estudos animais com everolimus^{63,64}, sugerindo que o processo de hiperplasia neointimal se inicia durante a dilatação, cujas conseqüências poderiam ser minimizadas caso a medicação fosse usada previamente. Uma dose de ataque duas a três vezes maior que as doses de manutenção resultaria em concentrações estáveis no prazo de 24 horas para a maioria dos pacientes⁹⁰.

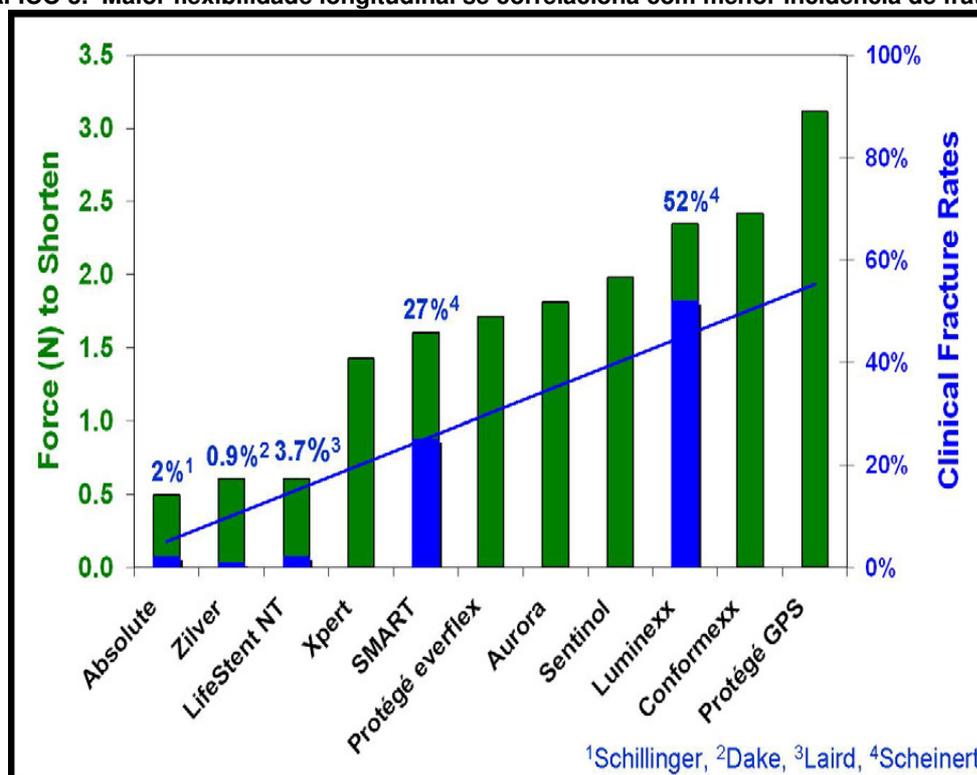
Os estudos prosseguem e, atualmente, o estudo *Systemic Treatment With Everolimus for the Prevention of MACE After Bare Metal Stent Implantation* encontra-se em fase de recrutamento de pacientes na tentativa de avaliar a eficácia do everolimus via oral em artérias coronárias⁹¹.

5.1.3 Particularidades do tratamento intervencionista

Os pacientes foram tratados com um único tipo de stent auto-expansível, de nitinol; stent PROTÉGÉ GPS™, EV3, para evitar que a utilização de stents com diferentes características na arquitetura, composição metálica ou espessura das hastes pudesse ter influência no resultado angiográfico entre os grupos. Recentemente têm sido publicadas diferenças muito significativas nas características dos stents de nitinol, principalmente relacionadas à flexibilidade longitudinal, a qual se correlaciona com maior incidência de fraturas do stent⁹ (Gráfico 2).

O stent PROTÉGÉ GPS™, EV3, foi a primeira geração de stent de nitinol disponível no mercado. Recentemente têm-se descrito pobre flexibilidade longitudinal do mesmo, na época do início do estudo, foi escolhido por ser o primeiro com comprimento de 150 mm, o que permitiria menor número de “overlapping” entre os stents. Lembrando que o estudo SIROCCO tinha avaliado e publicado dados em que mostrou que quanto maior o número de stents, maior a probabilidade de fratura. Recentemente o stent PROTÉGÉ EverFlex™, EV3, a segunda geração do stent de nitinol, mostrou em longo prazo excelentes resultados clínicos após o implante em lesões complexas da artéria femoral superficial ⁹³. Após 1 ano, a revascularização foi realizada em 18,8% dos casos, com taxa de patência primária e secundária de 81,3% e 93,8% respectivamente.

GRÁFICO 3. Maior flexibilidade longitudinal se correlaciona com menor incidência de fraturas⁹²



5.2 Considerações relacionadas aos resultados

Este estudo piloto foi realizado no intuito de avaliar a segurança e eficácia da administração por via oral de everolimus em inibir as reestenoses intra-stent, de acordo com resultados promissores de estudos animais publicados anteriormente. Nosso estudo não confirma a hipótese da eficácia da administração de everolimus via oral por 28 dias para inibir reestenoses do stent de nitinol em lesões oclusivas complexas da artéria femoral superficial.

5.2.1 Aspectos relevantes da evolução clínica inicial e tardia

O delineamento deste estudo, com inclusão de lesões oclusivas complexas, resultou em uma população cujas características clínicas e angiográficas são mais graves do que aquelas reportadas em estudos anteriores, com um índice maior de eventos clínicos como amputação e morte. O resultado do enxerto cirúrgico nesta população também não é muito promissor e a patência primária do enxerto ao longo dos anos é de 66%^{3,95}.

Deve-se ressaltar a ausência de efeitos colaterais graves na dosagem estudada, a alta aderência a medicação do protocolo, superior a 90%, e o bom resultado nas recanalizações de lesões oclusivas, lembrando

que o sucesso técnico e angiográfico descrito em outras séries foi de 80 a 90%⁹⁴.

Recentemente foi publicado por Schneider et al⁹⁵, um estudo de recanalização em lesões oclusivas da artéria femoral utilizando o primeiro stent aprovado pela FDA para o tratamento de lesões da artéria femoral superficial recoberto de PTFE (Viabahn). Este estudo apresentou características clínicas semelhantes a nosso estudo onde 28 pacientes foram estudados, com média de idade de 70,6 anos, os pacientes apresentaram um alto índice de fatores de risco, 50% dos pacientes apresentaram classificação de Rutherford 4-5-6. O ITB foi 0,47 antes do procedimento e 0,88 após o mesmo. No seguimento, a patência primária e secundária foi de 44% e 57% aos oito meses. Em nosso estudo a média de idade foi de 65,6 anos. A maioria dos pacientes (67,7%) apresentou classificação de Rutherford 4-5-6. O ITB foi 0,59 antes do procedimento e 0,81 após do procedimento. A patência primária e secundária foi de 34,5% e 76% aos 24 meses.

Embora a presente análise não tenha sido conduzida com a finalidade de avaliar o sucesso da técnica de recanalização percutânea de lesões oclusivas da artéria femoral, ela propiciou melhor compreensão do mecanismo de reestenose naquele território, sinalizando para o fato de que o emprego de novas gerações de stents pode representar alternativa segura

e eficaz à clássica cirurgia de enxerto fêmoro-poplíteo, especialmente nos pacientes de alto risco, conforme sugerido também no estudo BASIL³⁷.

5.2.2 Angiografia quantitativa

Dentro das limitações apresentadas podemos sinalizar que a gravidade do grupo estudado diminuiu em nosso protocolo o percentual de acompanhamento angiográfico, principalmente aqueles relacionados com eventos clínicos. Diferindo de outros estudos clínicos, incluindo o SIROCCO⁵⁹, o nosso estudo foi sistemático na filmagem e mensuração dos angiogramas, o qual foi feito por um especialista alheio ao processo de randomização.

Ao contrário dos achados angiográficos do estudo Zilver® PTX^{TM60}, que sugerem menor índice de revascularização da lesão alvo e menor índice de reestenose tardia para os pacientes tratados com stent farmacológico com paclitaxel, nenhuma diferença entre os grupos foi encontrada nas variáveis angiográficas na presente análise.

A porcentagem de estenose tardia intra-stent foi de 44,5% no grupo controle e de 46,9% no grupo everolimus (objetivo primário do estudo), foi mais alta do que aquela reportada pelo estudo SIROCCO I, que mostrou 22,6% e estenose tardia no grupo stent farmacológico e 30,9% no grupo controle, atentado ao fato de que nossa população apresentou lesões mais complexas. Além disso, todas as angiografias de acompanhamento foram

analisadas com respeito à incidência de fratura do stent, o qual em nossa análise esteve associado à reestenose, ao contrário do publicado pelo estudo RESILIENT e SIROCCO^{59,79}.

5.2.3 A falência do everolimus em reduzir a hiperplasia intimal intra-stent

Este estudo concorda com os mais de 80 estudos randomizados de drogas para prevenir reestenoses nos últimos 24 anos⁶⁹. A questão crítica se dá ao fato destes estudos se mostrarem negativos. Existem muitas explicações potenciais, dentre elas, o nível sérico da medicação antes da angioplastia e a duração do tratamento, recomendações seguidas em nosso estudo. Outra hipótese, das mais citadas, foi a possível inabilidade de se obter níveis adequados da droga no local da angioplastia. Neste sentido, estudos animais têm dado suporte a esta última hipótese quando a alta dosagem de droga foi utilizada (doses 10 vezes acima da dosagem clínica). Nos estudos animais utilizando o everolimus via oral para inibir reestenoses, a dose utilizada foi de 1,5 mg/kg de ataque seguida por 0,75 mg/kg de manutenção, sendo muito superiores às utilizadas no presente estudo^{63,64}.

5.2.4 Estratégias promissoras para a redução da reestenose na artéria femoral superficial

Até hoje existem apenas 3 opções promissoras em estudo para a redução das reestenoses; 1) Stents farmacológicos de nitinol (SIROCCO, Zilver® PTX™,^{59,60}) e recobertos com PTFE⁹⁶, 2) Estudos com braquiterapia (Vienna, PARIS, BERN, Swiss), e 3) Balões revestidos com medicação (Thunder trial). Os estudos com braquiterapia têm reportado resultados controversos. Recentemente o estudo Thunder mostrou a eficácia e segurança da entrega local de paclitaxel durante angioplastia da artéria femoral superficial e poplítea. O uso do balão revestido com paclitaxel reduziu significativamente a incidência de reestenose em seis meses e a taxa de revascularização da lesão-alvo em 6, 12 e 24 meses⁹⁷.

5.3 Limitações

Deve-se ressaltar a importância de um estudo piloto. Alguns autores sugerem que os estudos piloto podem consumir tempo, serem frustrantes, e estarem carregados de problemas. O estudo piloto oferece a oportunidade de estudos produtivos, e de solucionar eventuais problemas antes de investir grande monta de tempo, dinheiro e esforço em um estudo de grande escala⁹⁸. Por outro lado um estudo piloto prevê ao pesquisador qualitativamente uma "definição clara do foco do estudo"^{98,99}. Os estudos pilotos são susceptíveis a ser "pouco discutidos, subutilizados e pouco publicados".

Estudos piloto são raros na pesquisa bibliográfica^{100, 101}. Em nosso estudo um dos aspectos a ser mencionado está relacionado ao número pequeno de pacientes e o fato da investigação não ter sido cega. Entretanto, vale enfatizar que os critérios de seleção adotados foram eficientes em permitir a homogeneidade da amostra, e que as análises angiográficas foram realizadas por investigadores que não estavam a par do tratamento recebido pelos pacientes.

5.4 Implicações para a prática clínica atual

O uso do everolimus após implante de stent auto-expansível de nitinol nos pacientes com oclusões crônicas complexas da artéria femoral superficial não é eficaz se o objetivo for inibir a reestenose. A principal recomendação do tratamento endovascular das lesões oclusivas complexas maiores de 20 cm continua a ser paciente de alto risco cirúrgico. Já nos casos de lesões oclusivas curtas o implante de stent é o tratamento de escolha.

Os resultados deste estudo clínico mostram que a administração de everolimus via oral adjunto ao implante de stent auto-expansível de nitinol, em pacientes portadores de isquemia crônica de membros inferiores e oclusão **de novo** da artéria femoral superficial com indicação de revascularização, não reduz a porcentagem média do diâmetro da

reestenoses avaliado pela angiografia quantitativa, já que a porcentagem média do diâmetro das reestenoses intra-stent não foi estatisticamente diferente entre os grupos. Na angiografia quantitativa, nenhuma das variáveis que expressam reestenose sugeriu vantagens para o everolimus via oral, incluindo frequência dos eventos clínicos, patência e evolução clínica no tempo de seguimento de vinte e quatro meses.

6- CONCLUSÕES

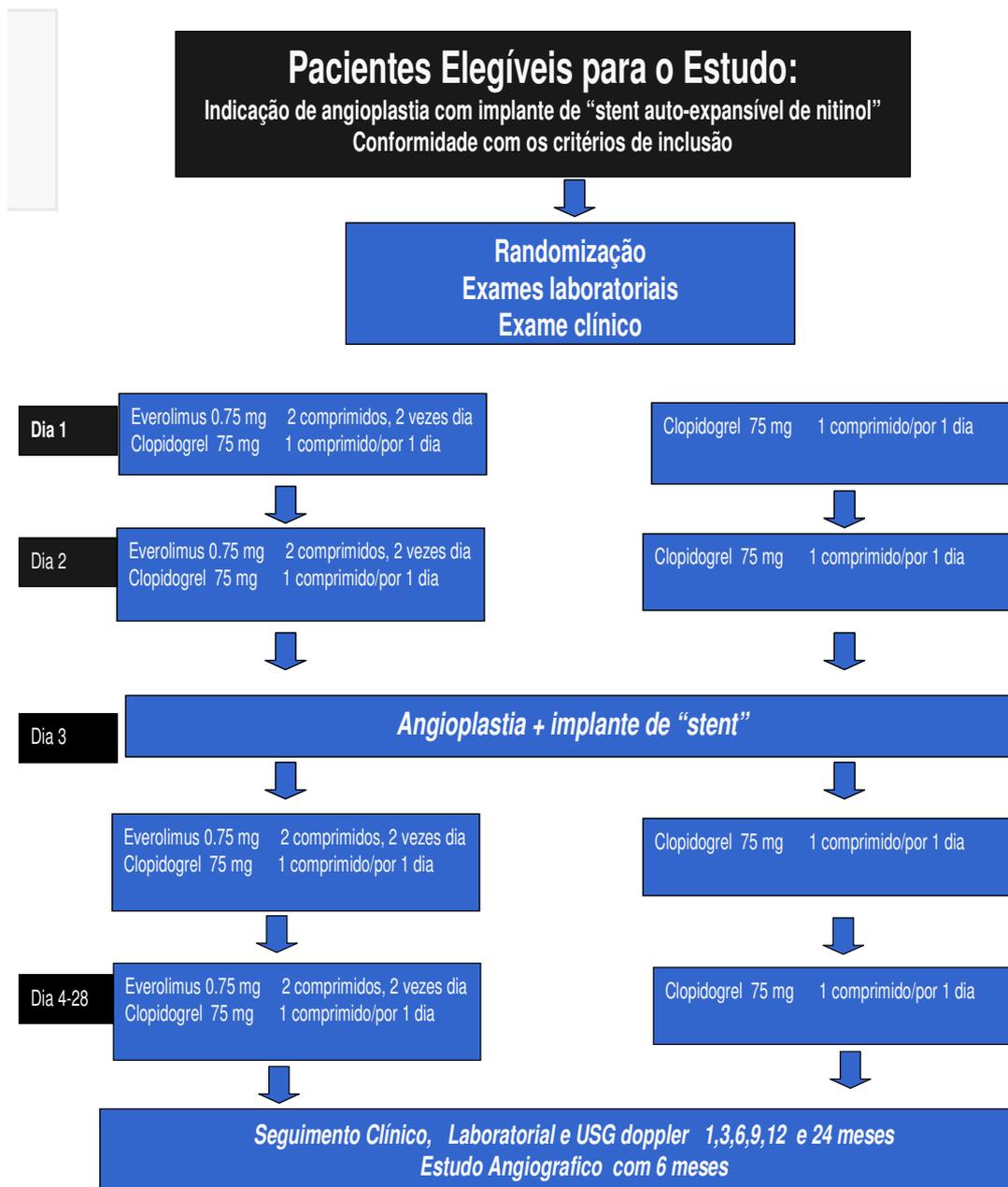
Os resultados deste estudo permitem concluir que:

- 1 Em pacientes com lesões oclusivas complexas da artéria femoral superficial, a administração de everolimus via oral adjunto ao implante de stents auto-expansíveis de nitinol não está associada à redução da porcentagem média do diâmetro da reestenose avaliado pela angiografia quantitativa.
- 2 O everolimus via oral em doses altas é seguro e bem tolerado, com baixo índice de efeitos colaterais.
- 3 Quando comparado ao grupo controle, o uso de everolimus via oral não influencia no diâmetro mínimo da luz arterial pré, imediatamente após o procedimento e na fase tardia. Também não modifica o ganho agudo, a perda tardia, o ganho líquido e o índice de perda.
- 4 A incidência de eventos clínicos (revascularização do vaso-alvo, cirurgia e amputação) aos 12 e 24 meses de evolução é semelhante entre os grupos.
- 5 Os dados deste estudo piloto apontam para a ***não eficácia do everolimus via oral*** no tratamento de lesões da artéria femoral superficial após implante de stent autoexpansível de nitinol.



7- ANEXOS

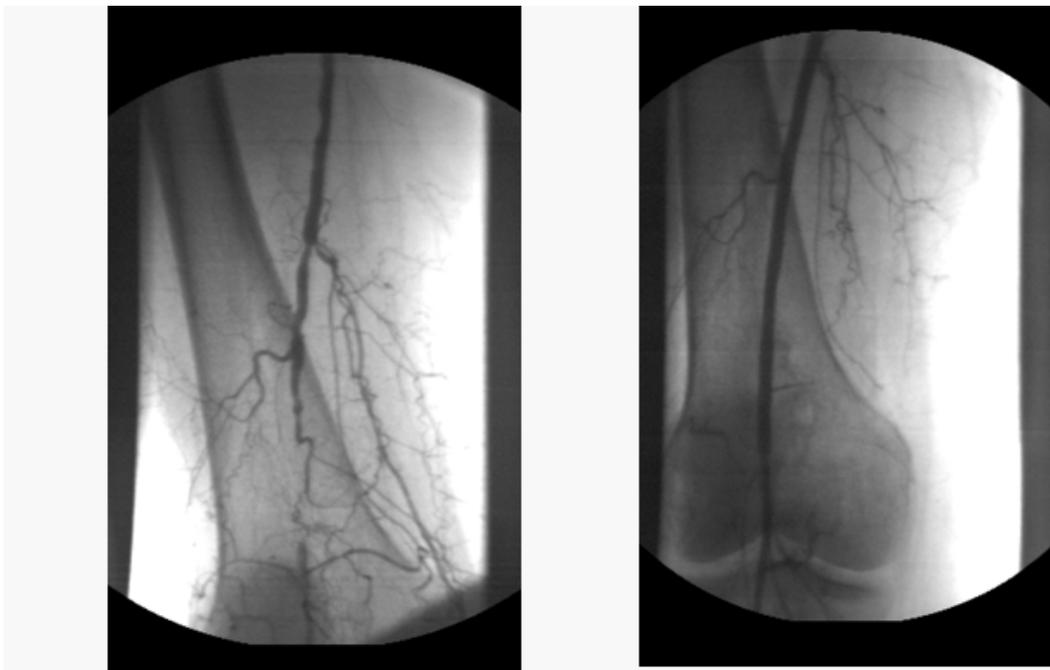
ANEXO A. Fluxograma do desenho do estudo.



ANEXO B. Resultado angiográfico

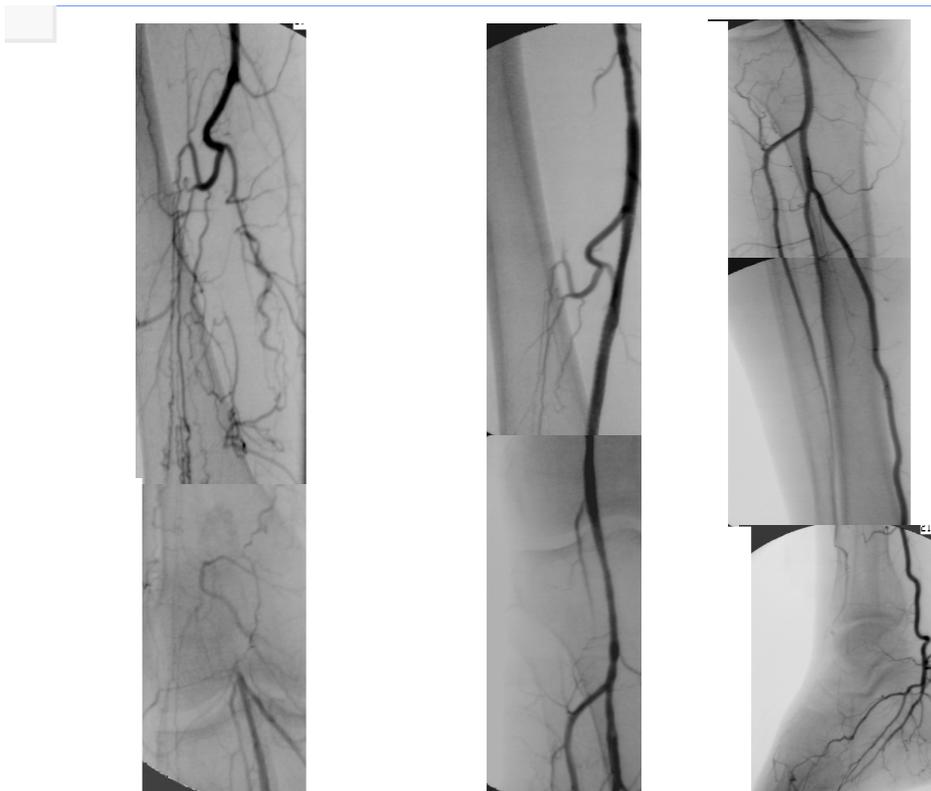
PACIENTE 1

Arteriografia basal e angioplastia com implante de stent PROTÉGÉ GPS™ 6x150 mm



PACIENTE 4

Arteriografia Basal e angioplastia com implante de 2 stents PROTÉGÉ GPS™ 6x150 mm.



8-REFERÊNCIAS

-
1. Mohler ER 3rd. Peripheral arterial disease: identification and implications. *Arch Intern Med.* 2003;163(19):2306-14.
 2. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM Jr, White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary: a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1239 –1312.
 3. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007;45:S5–S67.

-
4. Wattanakit K, Folsom AR, Selvin, E. Risk factors for peripheral arterial disease incidence in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis* 2005; 180:389–397.
 5. Hirsch, AT, Criqui, MH, Treat-Jacobson D. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286:1317–1324.
 6. Selvin, E, Erlinger, TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *Circulation* 2004; 110:738–743.
 7. Murabito, JM, D’Agostino RB, Silbershatz H, Wilson, WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96:44–49.
 8. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285:2481–5.
 9. Mcdermott M.M, Liu K, Criqui MH. Ankle-brachial index and subclinical cardiac and carotid disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 2005; 162:33–41.
 10. Valentine RJ, Verstraete R, Clagett GP, Cohen JC. Premature cardiovascular disease is common in relatives of patients with

-
- premature peripheral atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2000; 160:1343–1348.
11. O'Hare AM. Management of peripheral arterial disease in chronic kidney disease. *Cardiol Clin* 2005; 23:225–236.
 12. Mcdermott MM, Guralnik JM, Corsi A, et al. Patterns of inflammation associated with peripheral arterial disease: the InCHIANTI study. *Am Heart J* 2005; 150:276–281.
 13. Sofi F, Lari B, Rogolino A, et al. Thrombophilic risk factors for symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2005; 41:255–260.
 14. Molgaard J, Malinow MR, Lassvik C, Holm AC, Upson B, Olsson AG. Hyperhomocyst(e)inaemia: an independent risk factor for intermittent claudication. *J Intern Med* 1992; 231:273–9.
 15. Aronow WS, AHN C. Association between plasma homocysteine and peripheral arterial disease in older persons. *Coron Artery Dis* 1998; 9:49–50.
 16. Zheng, Z. J., A. R. Sharrett, *et al.* Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis*, 1997;131:115-25.
 17. Pasternak, R. C., M. H. Criqui, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group I: epidemiology. *Circulation*, v.109, n.21, Jun 1, p.2605-12. 2004.

-
18. Sumner DS. Essential hemodynamic principles. In: Rutherford RB. Vascular surgery. Philadelphia: WB Saunders Company; 1995. p.18-44.
 19. Murabito JM, Evans JC, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Kannel WB. Temporal trends in the incidence of intermittent claudication from 1950 to 1999. *Am J Epidemiol.* 2005;162(5):430-7.
 20. Diehm C, Kareem S, Lawall H. Epidemiology of peripheral arterial disease. *Vasa.* 2004;33(4):183-9.
 21. Hughson WG, Mann JI, Garrod A. Intermittent claudication: prevalence and risk factors. *Br Med J.* 1978;1(6124):1379-81.
 22. Novo S, Coppola G, Milio G. Critical limb ischemia: definition and natural history. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.* 2004;4(3):219-25.
 23. Nasser F. Tratamento das Lesões Ateroscleróticas Fêmoro-distais. In: Dr. Francisco César Carnevale. (Org.). *Radiologia Intervencionista e Cirurgia Endovascular.* São Paulo: Revinter, 2006. -. Pag. 277-292.
 24. Borges, J. L. Doença Arterial Obstrutiva Periférica: Abordagem Clínica. In: Borges, J. (Ed). *Doença Aterosclerótica Não Coronária:* BBS editora, São Paulo, 2003, p.69–96.
 25. Strandness DE Jr, Sumner DS. Hemodynamics for surgeons. New York. Grune & Stratton 1975; 278-281.

-
26. Ubbink DT, Kitslaar HA, Tordoir JH, Reneman RS, Jacobs MJ. Skin microcirculation in diabetic and non-diabetic patients at different stages at lower limb ischaemia. *Eur J Vasc Surg* 1993; 7: 659-666.
27. Surcel P. Tesis: "Aspectos epidemiológicos, clínicos, manejo terapéutico y resultados de 363 pacientes diagnosticados de isquemia crítica crónica de extremidades inferiores en un periodo de 2 años." Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona 2007.
28. McDermott, M. M., L. Fried, *et al.* Asymptomatic peripheral arterial disease is independently associated with impaired lower extremity functioning: the women's health and aging study. *Circulation*, v.101, n.9, Mar 7, p.1007-12. 2000.
29. Allison MA, Hiatt WR, Hirsch AT, *et al.* A high ankle-brachial index is associated with increased cardiovascular disease morbidity and lower quality of life. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1292-1298.
30. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, *et al.* Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality. A meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:197-208.
31. Resnick, H. E., R. S. Lindsay, *et al.* Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation*, v.109, n.6, Feb 17, p.733-9. 2004.

-
32. Ouriel, K., A. E. McDonnell, et al. Critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vascular disease. *Surgery*, v.91, n.6, Jun, p.686-93. 1982.
33. Criqui, M. H., J. O. Denenberg, *et al.* The correlation between symptoms and noninvasive test results in patients referred for peripheral arterial disease testing. *Vasc Med*, v.1, n.1, p.65-71. 1996.
34. Makdisse, M. O Índice Tornozelo-braquial como preditor de risco cardiovascular: o peso das evidências. In: Makdisse, M.(Ed). Índice Tornozelo-Braquial: importância e uso na prática clínica: Segmento Farma, São Paulo, 2004, p.37-56. (a) p.13-24. (b) p.25-32. (c) p.33-36. (d) p.57-66. (e)
35. Weitz, J. I., J. Byrne, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation*, v.94, n.11, Dec 1, p.3026-49. 1996.
36. White Christopher, Intermittent Claudication, *N Engl J Med* 2007;356:1241-50
37. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab G, Storkey H. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1925–1934.
38. Dotter CT, Judkins MP (1964) Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction: Description of a new technique and a preliminary report of its application. *Circulation* 30:654-670.

-
39. Gruetzig A, Hopff H (1974) Percutaneous recanalization after chronic arterial occlusion with a new dilator-catheter. *Dtsch Med Wochenschr* 99:2502-2510.
40. Olbert F, Hanecka L (1977) Transluminal blood vessel dilatation by means of a modified dilatation catheter. *Fortschr Med* 95:867-869.
41. Becker GJ, Katzen BT, Dake MD. Noncoronary angioplasty. *Radiology* 1989; 170: 921-940.
42. Johnston KW. Iliac arteries: reanalysis of results of balloon angioplasty. *Radiology* 1993; 186: 207-212.
43. Cragg, A.; Lund, G.; Rysavy J.; et al. Nonsurgical placement of arterial endoprotheses: a new technique using nitinol wire. *Radiology*, v.147, p.261-3, 1983.
44. Puel J, Joffre F, Rousseau H, et al. Endoprotheses coronariennes auto-expansives dans le prevention des restenoses après angioplastie transluminale. *Arch Mal Coeur* 1987; 8:1311-1312.
45. Dotter, C.T.; Buschmann, R.W.; Mckinney, M.K.; Rosch, J. Transluminal expandable nitinol coil stent grafting: preliminary report. *Radiology*, v.147, p.259-60, 1983.
46. Laird J, Interventional Options in the SFA. *Endovascular Today*. Supplement to October 2004;19-22.
47. Schillinger M, Sabeti S, Loewe C, Dick P, Amighi J, Mlekusch W, Schlager O, Cejna M, Lammer J, Minar E. Balloon angioplasty versus

-
- implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery. *N Engl J Med.* 2006;354:1879 –1888.
- 48.Gray BH, Sullivan TM, Childs MB, et al, High incidence of restenosis/reocclusion of stent in the percutaneous treatment of long segment superficial femoral artery disease after suboptimal angioplasty. *J Vasc Surg.* 1997;25:74-83.
- 49.Allie D; Hebert RT; Walker CM. Nitinol Stent Fractures in the SFA. *Endovascular Today* 2004 July/August; 2004: 22-32.
- 50.Forrester JS, Fishbein M, Helfant R, Fagin J. A paradigm for restenosis based on cell biology: clues for the development of new preventive therapies. *J Am Coll Cardiol* 1991;17(3):758-69.
- 51.Braden GA, Herrington DM, Downes TR, Kutcher MA, Little WC. Qualitative and quantitative contrasts in the mechanisms of lumen enlargement by coronary balloon angioplasty and directional coronary atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1994;23(1):40-8.
- 52.Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Popma JJ, Satler LF, Leon MB. Intravascular ultrasound insights into mechanisms of stenosis formation and restenosis. *Cardiol Clin* 1997;15(1):17-29.
- 53.Scheinert D, Scheinert S, Sax J. Prevalence and Clinical Impact of Stent Fractures After Femoropopliteal Stenting. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:312–5.

-
54. Jaff M; Dake M; Pompa J; Ansel G; Yoder T. Standardized evaluation and reporting of stent fractures in clinical trials of noncoronary devices. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007 Sep;70(3):460-2.
55. Marx SO, Marks AR. The development of rapamycin and its application to stent restenosis. *Circulation* 2001;104-852-855.
56. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R et al Everolimus for the Prevention of Allograft Rejection and Vasculopathy in Cardiac-Transplant Recipients *N Engl J Med* 2003;349;9:847-58.
57. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Feres F, Seixas AC, Tanajura LF et al. Four-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up of patients treated with sirolimus-eluting stents. *Circulation* 2005;111:2326-9.
58. Grube E, Sonoda S, Ikeno F, Honda Y, Kar S, Chan C et al. Six- and twelve-month results from first human experience using everolimus-eluting stents with bioabsorbable polymer. *Circulation* 2004;109:2168-71.
59. Duda SH, Pusich B, Richter R, Landwehr P, Oliva VL, Tielbeek A et al. Sirolimus-eluting stents for the treatment of obstructive superficial femoral artery disease six-month results. *Circulation* 2002;106:1505-9.
60. Dake M. The Evolution of SFA Drug Eluting Stents: From SIROCCO to Zilver updated results. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Symposium*; 2007 Oct 20-25; Washington, DC, USA.

-
61. Duda SH, Poerner TC, Wiesinger B, et al. Drug-eluting Stents: Potencial applications for peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:291-301.
62. Gallo R, Padurean A, Jayaraman T, et al. Inhibition of intimal thickening after ballon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation* 1999, 99:2164-2170.
63. Farb A, John M, Acampado E, Kolodgie FD, Prescott MF, Virmani R: Oral everolimus inhibits in-stent neointimal growth. *Circulation* 106: 2296-2298, 2002.
64. Waksman R, Pakala R, Baffour R, et al. Optimal dosing and duration of oral everolimus to inhibit in-stent neointimal growth in rabbit iliac arteries. *Cardiovasc Revasc Med.* 2006;7:179–84.
65. Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, et al. The oral sirolimus to Inhibit recurrent In-stent stenosis (OSIRIS) Trial. *Circulation* 2004;110:790-795.
66. Waksman R, Ajani EA, Pichard AD, et al. Oral rapamycin to inhibit reestenosis after stenting of the novo coronary lesions (ORBIT) study. *JACC* 2004;44:1386-1392.
67. Brito FS Jr., Werther C.M., Arruda JA, Valter CL, et al. Efficacy and safety of oral sirolimus to inhibit in-stent intimal hyperplasia. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005 Apr;64(4):419-20.

-
68. Faxon DP. Systemic Drug Therapy for Restenosis: "Deja Vu All Over Again" *Circulation* 2002;106:2296-2298.
69. Mody VH, Durairaj A, Mehra AO. Pharmacological approaches to prevent restenosis. In Faxon DP. Ed *Restenosis: A Guide to Therapy* London. UK: Durnitz; 2001;97-112.
70. Virmani R. Oral Sirolimus-type drugs preferable to coated stent?. <http://www.theheart.org/article/191237.do>
71. Sacks, D., C. W. Bakal, *et al.* Position statement on the use of the ankle brachial index in the evaluation of patients with peripheral vascular disease. A consensus statement developed by the Standards Division of the Society of Interventional Radiology. *J Vasc Interv Radiol*, v.14, n.9 Pt 2, Sep, p.S389. 2003.
72. Redberg, R. F., R. A. Vogel, *et al.* 34th Bethesda Conference: Task force #3--What is the spectrum of current and emerging techniques for the noninvasive measurement of atherosclerosis? *J Am Coll Cardiol*, v.41, n.11, Jun 4, p.1886-98. 2003.
73. Spencer B. King III, Smith S . C. Jr, *et al.* 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2008;117(21):261-295.

-
74. Scott M. Grundy; James I. Cleeman et al, Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-239.
75. III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq. Bras. Cardiol*. Volume 77 Suplemento III, 2001
76. Duda, Bosiers M, Lammer J, Scheinert D, Zeller T, et al. Sirolimus-eluting versus bare nitinol stent for obstructive superficial femoral artery disease: the SIROCCO II trial. *J Vasc Interv Radiol*. 2005 Mar;16(3):331-8.J .
77. Ansel GM, Silver MJ, Botti CF Jr, et al. Functional and clinical outcomes of nitinol stenting with and without abciximab for complex superficial femoral artery disease: a randomized trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;67:288-297.
78. Zeller T, Saratzis N, Scheinert D, et al. Non-randomized, prospective, multi-centre evaluation of the ABSOLUTE .035 peripheral self-expanding stent system for occluded or stenotic superficial femoral or proximal popliteal arteries (ASSESS Trial): acute and 30-day results. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2007 Dec;48(6):719-26.

-
79. Katzen BT. The RESILIENT Trial: Two-Year Update of Outcomes. Paper presented at: International Symposium on Endovascular Therapy; January 21, 2009; Hollywood, FL.
80. Melopee trial data presented at Veith Simposium; November 19, 2008; New York, NY.
81. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000; 31 (Suppl): S1-296.
82. Lyden SP, Shimshak TM. Contemporary endovascular treatment for disease of the femoral and popliteal arteries: an integrated device based strategy. *J Endovasc Ther.* 2006 Feb;13 Suppl 2:II41-51.
83. Brara PS, Moussavian M, Grise MA, et al. Pilot trial of oral rapamycin for recalcitrant restenosis. *Circulation.* 2003 Apr 8;107(13):1722-4.
84. Rodriguez AE, Alemparte MR, Vigo CF, et al. Pilot study of oral rapamycin to prevent restenosis in patients undergoing coronary stent therapy: Argentina Single-Center Study (ORAR Trial). *J Invasive Cardiol.* 2003 Oct;15(10):581-4.
85. Rodriguez AE, Granada JF, Rodriguez-Alemparte M, et al. Oral rapamycin after coronary bare-metal stent implantation to prevent restenosis: the Prospective, Randomized Oral Rapamycin in Argentina (ORAR II) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Apr 18;47(8):1522-9. Epub 2006 Mar 29.

-
86. Chaves AJ, Sousa AG, Mattos LA, Abizaid A, et al. Pilot study with an intensified oral sirolimus regimen for the prevention of in-stent restenosis in de novo lesions: a serial intravascular ultrasound study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005 Dec;66(4):535-40.
87. Rodriguez AE, Fernandez-Pereira C. Systemic immunosuppressive therapy with oral Sirolimus after bare metal stent implantation: the missing alternative in the prevention of coronary restenosis after percutaneous coronary interventions. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* 2008 Nov;3(3):201-8.
88. Grube E, Sonoda S, Ikeno F, Honda Y, Kar S, Chan C, Gerckens U, Lansky AJ, Fitzgerald PJ. Six- and twelve-month results from first human experience using everolimus-eluting stents with bioabsorbable polymer. *Circulation* 2004;109:2168– 71.
89. Honda H, Meguro T, Takizawa K, Isoyama S. Use of everolimus eluting stent with a bioresorbable polymer coating for treatment of recurrent in-stent restenosis. *J Invasive Cardiol* 2005;17:112– 5.
90. Kuchulakanti P, Waksman R. Therapeutic Potential of Oral Antiproliferative Agents in the Prevention of Coronary Restenosis. *Drugs*, Volume 64, Number 21, 2004 , pp. 2379-2388.
91. Fleck E. Systemic Treatment With Everolimus for the Prevention of MACE After Bare Metal Stent Implantation. Available from www.ClinicalTrials.gov (identifier: NCT00426049).

-
92. Dake M.D, The Evolution of SFA Drug Eluting Stents: From SIROCCO to Zilver. Presented at TCT 2007. Available from: <http://www.tctmd.com>.
93. Ruef J. One-year follow-up after implantation of the EverFlex nitinol stent in long lesions of the superficial femoral artery. *Angiology*. 2009 Feb-Mar;60(1):31-5.
94. Met R, Van Lienden KP, Koelemay MJ, et al. Subintimal angioplasty for peripheral arterial occlusive disease: a systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008 Jul-Aug;31(4):687-97.
95. Becquemin JP. Effect of ticlopidine on the long-term patency of saphenous-vein bypass grafts in the legs. *N Engl J Med*. 1997 Dec 11;337(24):1726-31.
96. Verta MJ, Schneider JR, et al. Percutaneous Viabahn-assisted subintimal recanalization for severe superficial femoral artery occlusive disease. *J Vasc Interv Radiol*. 2008 Apr;19(4):493-8.
97. Tepe G, Zeller T, et al. Local Delivery of Paclitaxel to Inhibit Restenosis during Angioplasty of the Leg . *N Engl J Med* 2008; 358:689-699.
98. Mason, D.J. and Zuercher, S.L. Pilot studies in clinical nursing research. *Journal of the New York State Nursing Association* 1995; 26: 11.
99. Holloway, I. *Basic Concepts for Qualitative Research*, 1997; Oxford: Blackwell Science.

100. Lindquist, R. Don't forget the pilot work! *Heart Lung*. 1991; 20: 91-92.
101. Teijlingen van, E., Rennie, A.M., Hundley, V., Graham, W., The importance of conducting and reporting pilot studies: the example of the Scottish Births Survey, *Journal of Advanced Nursing* 2001; 34: 289-295.